

Année 1968 - N° 85

TITRE DE LA THÈSE

L'HOLOPROSENCÉPHALIE
(Arhinencéphalie)

THÈSE

présentée

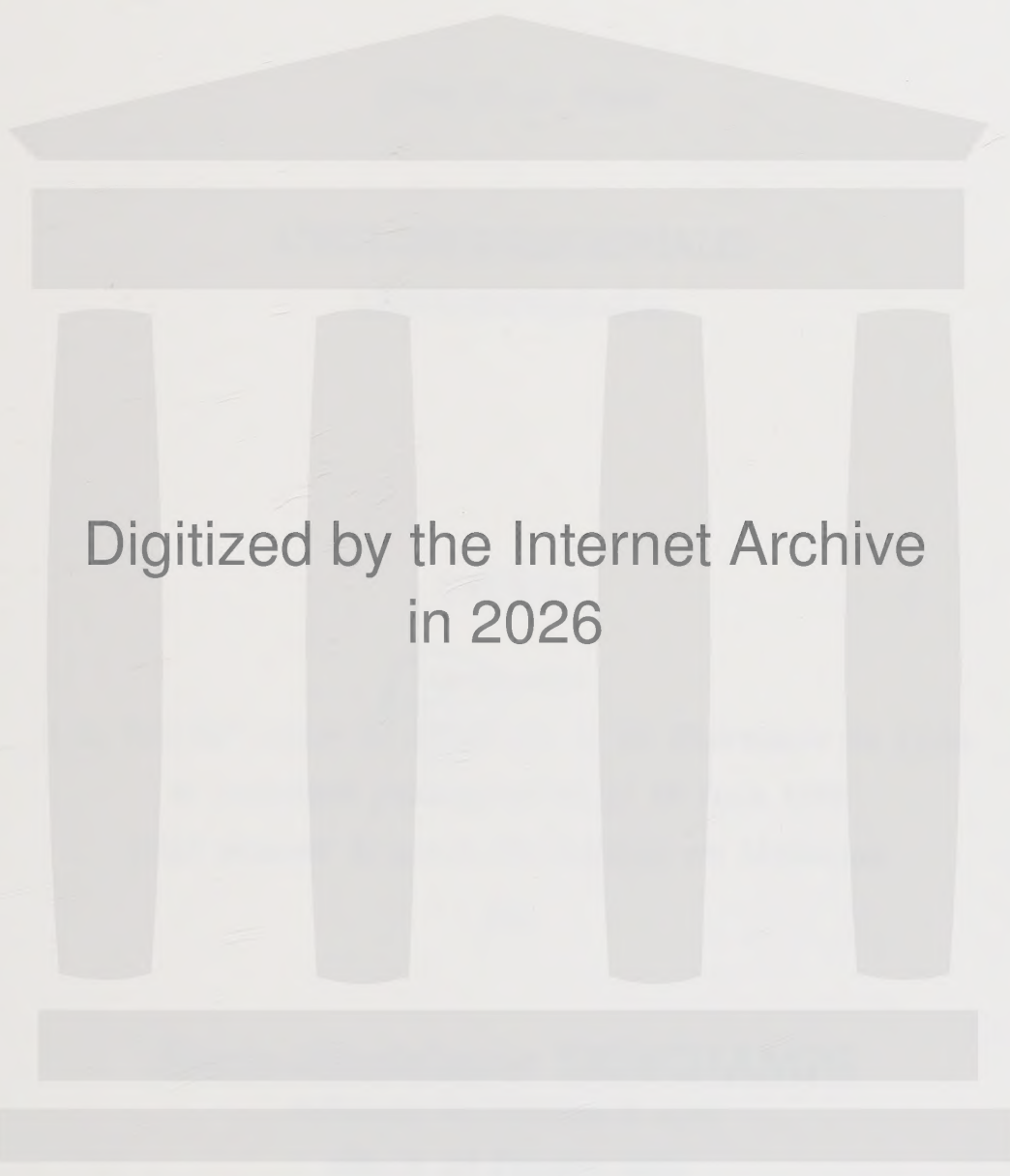
à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 18 Juin 1968
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

Marie-Madeleine DESCHAMPS

Ex-Externe des Hôpitaux de Lyon

née le 23 Février 1938

à CHAMBERY (Savoie)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552626_0003

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1968 - N°

TITRE DE LA THÈSE

L'HOLOPROSENCÉPHALIE
(Arhinencéphalie)

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon

et soutenue publiquement le 18 Juin 1968

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Marie-Madeleine DESCHAMPS

Ex-Externe des Hôpitaux de Lyon

née le 23 Février 1938

à CHAMBÉRY (Savoie)

DE LXXIV

PROCES-VERBAAL

(Gedruckt bij de uitgeverij van de Universiteit van Leiden)

1904 - 1905

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

De algemeene vergadering van de Algemeene Vergadering van de Universiteit van Leiden

is gehouden op vrijdag 18 April 1905

in de aula van de Universiteit van Leiden

1905

Mare-Madeleine DESCHAMPS

Leidenaar der Universiteit van Leiden

18 April 1905

1 (1905) (2e deel)

---ooo0ooo---

P E R S O N N E L d e l a F A C U L T E
=====

Doyen Honoraire : M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen : M. J.F. CIER

Assesseurs : M. M. LEVRAT
M. J. DORCHE

Conseiller Administratif : H. PRUVOST

Professeurs Honoraires : MM. TRILLAT - GARIN - GATE - SANTY -
DUCLOS - GUILLEMINET - HERMANN - ROCHET - POLLOSSON - ENSELME -
WERTHEIMER - SARROUY - BANSSILLON - DECHAUME - LACROIX -

=====
=====
===

PROFESSEURS

MM. J. CIBERT	Clinique urologique
P. PONTIUS	Physique biologique (détaché à Beyrouth)
M. CHAMRON	Chimie organique et toxicologie
F. PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
R. FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
P. CROIZAT	Clinique médicale C
P. MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
L. REVOL	Pharmacie galénique
H. PIGEAUD	Clinique obstétricale
J. BOURRET	Médecine du Travail
M. LEVRAT	Clinique médicale A
R. SOHIER	Bactériologie-Virologie-Immunologie
G. NETIEN	Botanique et Cryptogamie
P. BERTRAND	Clinique chirurgicale C
A. BADINAND	Chimie analytique et pharmaceutique
B. DREVON	Pharmacie chimique et Pharmacologie
L. ROCHE	Médecine légale et Déontologie
J. COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique
P. MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audiophonologie
L. PAUQUE	Clinique Ophtalmologique
H. THIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie
J. BRUN	Clinique de Pneumopathologie
J. CREYSSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
M. DARGENT	Clinique carcinologique
M. BERGER (1)	Physique nucléaire appliquée à la Médecine
A. GUICHARD	Anatomie Pathologique
P. GIRARD	Clinique neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale

MM. M. GIRARD	Clinique médicale D
M. LATARJET	Anatomie
R. PEYCELON	Clinique chirurgicale B
A. VACHON	Pathologie Médicale
P. GALY	Physio-Pathologie des Voies Respiratoires
J. PAPILLON	Radiologie
M. JEUNE	Clinique Médicale Infantile et Hygiène du Premier Age
A. GONIN	Thérapeutique
P. MONNET	Clinique Médicale Infantile B
J. CHATONNET	Physiologie B
P. GUINET	Clinique Endocrinologique
H. COLLET (1)	Chimie Générale et Pharmaceutique
A. TRILLAT	Clinique de Chirurgie Orthopédique
Ch. FREIDEL	Clinique Stomatologique
J. MARION	Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie Infantile
J. DORCHE	Matière Médicale et Législation Pharmaceutique
L. MANSUY	Neurochirurgie
L. REVOL (1)	Hématologie
J. LECUIRE (1)	Neurochirurgie
H. LIARAS (1)	Clinique chirurgicale propédeutique
L. PERROT	Chimie
Q.F. CIER	Physiologie A
J. PERRIN	Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie Opératoire
P. GOINARD (1)	Clinique Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie Expérimentale
P. MICHAUD	Clinique de Chirurgie Cardiaque
M. PONT (1)	Séméiologie Médicale
J. TRAEGER	Clinique de Néphrologie et maladies métaboliques
J. MATHIEU	Clinique Gynécologique
G. FAUCON	Biologie Médicale et Pharmacodynamie
A. BERTOYE	Clinique des Maladies Infectieuses
G. VIGNON	Hydrologie Thérapeutique, Climatologie et Ecologie Sociale
D. VINCENT	Biochimie appliquée
A. CIER	Pharmacodynamie
L. COLOBERT	Chimie Biologique et Médicale
P. MAGNIN	Physiologie et Pathologie obstétricales
J. THIVOLET	Hygiène et Action Sanitaire et Sociale
M. PLAUCHU (1)	Séméiologie et Médecine Générale
J. FRANCILLON	Séméiologie Chirurgicale
C. GIROD	Histologie et Embryologie
R. MALLEIN (1)	Chimie Analytique
C. DESPIERRES (1)	Médecine Générale
M. JOUVET	Pathologie Générale et Expérimentale
X.....	Pathologie Chirurgicale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. E. ROMAN	Parasitologie
J. FEROLDI	Anatomie Pathologique
R. MORET	Physique Biologique
L. ODDOUX	Botanique et Cryptogamie
J.P. GARIN	Parasitologie
F. TOLOT	Médecine du Travail
E. PINET	Electro-Radiologie

.../..

MM. D. COLOMB	Dermatologie
R. FRANCOIS	Pédiatrie
M. COLIN	Médecine Légale
F. LARBRE	Pédiatrie
J. GRAS	Chimie Biologique
R. MORNEX	Médecine Générale
J.O. PEYRIN	Physique Biologique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. R. CREYSSEL	Chimie Biologique
J. GUYOTAT	Neuro-Psychiatrie
J. DESCOTES	Chirurgie Générale
M. TOMMASI	Anatomie Pathologique
P. BUFFARD	Electro-Radiologie
E. LEJEUNE	Médecine Générale et Thérapeutique
Fr.de MOURGUES	Stomatologie
H. NAUSSAC	Maladies infectieuses
J. REBOUILLAT	Chirurgie Générale
G. ROMAGNY	Pédiatrie
J.P. DELAHAYE	Médecine générale
R. DELEUZE	Anesthésiologie
M. GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
A. MICHEL	Anesthésiologie
R. LAMBERT	Médecine Générale
D. FRIES	Médecine Générale
R. GILLY	Pédiatrie
J. ROBERT	Médecine Générale
A. BOUCHET	Anatomie
M. BETHENOD	Pédiatrie
D. GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
J.C. KALB	Pneumo-phtisiologie
J. SOUSTELLE	Chirurgie Générale
J.J. VIALA	Médecine Générale
P. VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
J.A. BERTRAND	Chimie Biologique
G. MARET	Chirurgie Générale
J. VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
L.C. CHOLLAT	Electro-Radiologie
J. FLEURETTE	Bactériologie
R. FLANDROIS	Physiologie
P. MOREL	Hématologie
H. TERMET	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
A. FREDERICH	Pharmacologie
M. DAUDET	Chirurgie Infantile
J. BRUNE	Médecine Générale et Thérapeutique
R. LOMBARD-PLATET	Chirurgie Générale
M. BOUVIER	Rhumatologie
F. FREYCON	Pédiatrie
C. LAPRAS	Neuro-Chirurgie
M. PELLET	Physiologie
J. DUQUESNEL	Electro-Radiologie

MM.	H. DEJOUR	Orthopédie et Traumatologie
	G. MOULIN	Dermato-Vénérologie
M.	PERRIN-FAYOLLE	Pneumo-phtisiologie
P.	PALIARD	Médecine Générale et Thérapeutique
A.	MORGON	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	PAUPERT-RAVAULT	Ophtalmologie
J.	MOTIN	Anesthésiologie
J.	PASQUIER	Médecine Générale et Thérapeutique
J.L.	VAUZELLE	Anatomie Pathologique
J.C.	CZYBA	Histologie et Embryologie
M.	CABANAC	Physiologie
R.	TOURAINÉ	Pneumo-Phtisiologie
A.	BEL	Médecine Générale et Thérapeutique
F.	CHARVET	Gynécologie - Obstétrique
M.	MAYER	Cancérologie
G.	BRAILLON	Anatomie et Chirurgie Générale
H.	VILLIERS	Chirurgie Générale
P.	LOUISOT	Chimie Biologique et Chimie des Explorations Fonctionnelles
J.	COURJON	Neuro-Psychiatrie
J.	LAIR	Stomatologie
Mme	A. PINET	Electro-Radiologie
	B. SCHOTT	Neuro-Psychiatrie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM.	J. FAVRE-GILLY	Hématologie
	G. RIFFAT	Hygiène
M.	ROLLET	Pharmacie Galénique
C.	BIZOLLON	Physique

AGREGES EN EXERCICE

MM.	A. NOTTER	Gynécologie Obstétricale
M.	DUMONT	Obstétrique
M.	DEVIC	Médecine Générale
R.	HUGONNIER	Ophtalmologie
G.	ALLEGRE	Neuro-Chirurgie
A.	GARDE	Médecine Générale
R.	FAYSSE	Orthopédie
J.	GAILLARD	Oto-Rhino-Laryngologie
A.	PERRIN	Médecine Générale
J.	NORMAND	Médecine Générale
A.	MOUNIER-KUHN	Chirurgie Générale
J.L.	CHASSARD	Electro-Radiologie
R.	GARMIER	Obstétrique
P.	DUMAS	Stomatologie
J.	SCHNEPP	Orthopédie
G.	NOEL	Médecine Générale

Examineurs de la Thèse :

Président : M. le Professeur LARBRE

Assesseurs : M. le Professeur Agrégé TOMMASI
M. le Professeur Agrégé BETHENOD
M. le Professeur Agrégé LAPRAS

=====

=====

=====

==

---oooo0oooo---

A la mémoire de mon Père.

A ma Mère dont j'admire le grand courage. Je lui dédie tout particulièrement ce travail.

A mes frères, leur affection m'est précieuse.

A mes belles-soeurs.

A mon cousin, le Professeur Agrégé Jean PERRIN, dont les traductions me furent d'un grand secours. Qu'il soit remercié de sa collaboration généreuse.

A tous les miens.

A mes amis.

Ils m'ont témoigné leur attachement dans des circonstances difficiles. Leur surveillance médicale constante m'a permis de franchir un cap dangereux.

Je les remercie vivement de cette manifestation concrète de leur amitié. Que ce travail soit pour eux un témoignage de ma gratitude.

---oooo0oooo---

---oooOooo---

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur LARBRE

Il représente pour nous le Clinicien parfait.
Nous admirons son esprit d'analyse, minutieux, précis, limpide
et la logique cartésienne de son raisonnement.

La simplicité de son abord est déconcertante et
nous avons été très sensible à l'amabilité qu'il nous a
témoigné, amabilité qu'il manifeste d'ailleurs à l'égard de tous.

Il nous a fait l'honneur de bien vouloir présider
notre thèse et nous l'en remercions vivement.

---oooOooo---

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur Agrégé TOMMASI

Sa simplicité qui n'a d'égale que l'étendue de son savoir fait de lui un Maître que nous admirons.

Il nous a guidée avec beaucoup de gentillesse, pour la réalisation de ce travail, dans le domaine mystérieux qu'est pour nous l'anatomie du cerveau.

Nous l'en remercions bien vivement.

Monsieur le Professeur Agrégé BETHENOD

Nous regrettons de n'avoir jamais eu la chance d'accomplir un stage d'externe dans son service, car nous connaissons la haute valeur de son enseignement clinique.

C'est à lui que nous devons le sujet de ce travail. Nous l'en remercions profondément et sommes heureuse de le compter aujourd'hui parmi nos Juges.

Monsieur le Professeur Agrégé LAPRAS

en témoignage de reconnaissance infinie. Nous devons à la perfection de son art de Neuro-Chirurgien d'avoir pu mener à bien nos études de Médecine.

Son accueil toujours bienveillant et amical fut pour nous un encouragement.

Nous espérons qu'il voudra bien considérer ce modeste travail, qu'il nous a fait l'honneur de juger, comme un signe de profonde gratitude.

---oooOooo---

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Monsieur le Professeur BERNHEIM +

Monsieur le Professeur THIERS

Monsieur le Professeur JEUNE

Monsieur le Professeur MONNET

Monsieur le Professeur DESPIERRES

Monsieur le Professeur Agrégé DESJACQUES

Monsieur le Professeur Agrégé GIRAUD M.

---oooOooo---

A Monsieur le Professeur Agrégé BERTRAND

Il nous a guidée avec beaucoup d'amabilité dans l'interprétation des investigations biologiques.

Nous tenons à lui exprimer notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé DUQUESNEL

Nous lui exprimons toute notre gratitude pour la patience dont il a fait preuve en nous expliquant la vascularisation du cerveau

Qu'il en soit remercié, d'autant plus que son accueil fut pour nous extrêmement bienveillant.

A Mademoiselle le Docteur M.F. COTTE

Elle nous a épaulée tout au long de ce travail, nous confirmant ainsi la valeur de son amitié.

Nous lui resterons toujours très attachée et reconnaissante.

A Monsieur le Docteur JOUD

Nous lui devons une reprise de contact avec la
Médecine et les Malades.

Qu'il soit remercié de son indulgence à notre égard
et de sa sympathie.

A Mademoiselle le Docteur D. MONIER

Deux années passées dans son Service nous ont
permis d'apprécier son intégrité intellectuelle, sa gentillesse
à l'égard de tous et l'étendue de son savoir. Nous voudrions
être un médecin de cette classe.

Elle nous honore de sa confiance.

Qu'elle trouve ici un gage de notre profonde amitié.

A Monsieur le Docteur LAUDE

Nous lui sommes reconnaissante de l'intérêt qu'il
a manifesté à notre égard.

Nous lui exprimons nos remerciements et notre amitié.

I N T R O D U C T I O N

---oooOooo---

Ce travail est consacré à l'étude de l'holoprosencéphalie, terme proposé par deMYER et ZEMAN pour désigner un type complexe de malformation facio-cérébrale, autrefois appelé arhinencéphalie (Kundrat 1882).

Avec eux nous réserverons cet ancien terme d'arhinencéphalie pour désigner l'absence isolée de bulbes et de bandelettes olfactifs.

Ce travail nous a été suggéré à propos de deux observations étudiées dans le Service de Monsieur le Professeur Agrégé BETHENOD (Hôpital Debrousse) au cours des années 66-67.

Ces deux observations nous ont incité à étudier la question dans son ensemble, d'autant plus qu'elle est mal connue en France.

Nous tenons à préciser d'emblée que cette étude se veut surtout clinique et que nous n'approfondirons pas, autant qu'il serait nécessaire, l'étude neuropathologique détaillée de l'holoprosencéphalie, dont des descriptions plus précises seront trouvées dans l'important travail de YAKOVLEV.

---oooOooo---

ETUDE EMBRYOLOGIQUE DU DEVELOPPEMENT DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL ET DE LA FACE

---oooOooo---

Nous ferons d'abord un bref rappel du développement embryonnaire normal du cerveau et de la face.

Le blastocyste s'implante vers le 6^{me} jour dans la muqueuse utérine. Au cours de la 2^{me} semaine se différencient l'ectoblaste et l'entoblaste, cependant que l'oeuf s'enfonce dans la muqueuse utérine. Au début de la 3^{me} semaine se produit la gastrulation, c'est-à-dire la mise en place du 3^{me} feuillet de l'embryon : le chordomésoblaste.

Destinée de ces 3 feuillets.

A la fin de la 3^{me} semaine, les trois feuillets fondamentaux sont organisés :

- l'ectoblaste donnera le tissu nerveux et les téguments;
- le mésoblaste : le squelette, les muscles, le mésenchyme, l'appareil rénal et circulatoire;
- l'entoblaste formera l'appareil digestif et ses glandes annexes et l'appareil respiratoire.

Evolution de l'ectoblaste ou neurulation

Le principal dérivé de l'ectoblaste est le tissu nerveux ou neuroblaste. Le reste de l'ectoblaste prend alors le nom d'épiblaste.

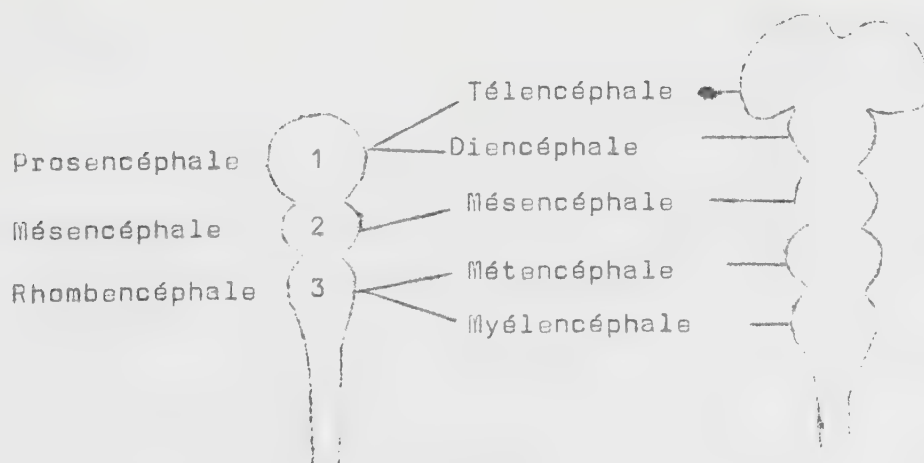
La gouttière neurale primitive en se fermant se transforme en tube neural. La fermeture débute au 21^{me} jour au milieu de l'embryon et progresse vers les extrémités.

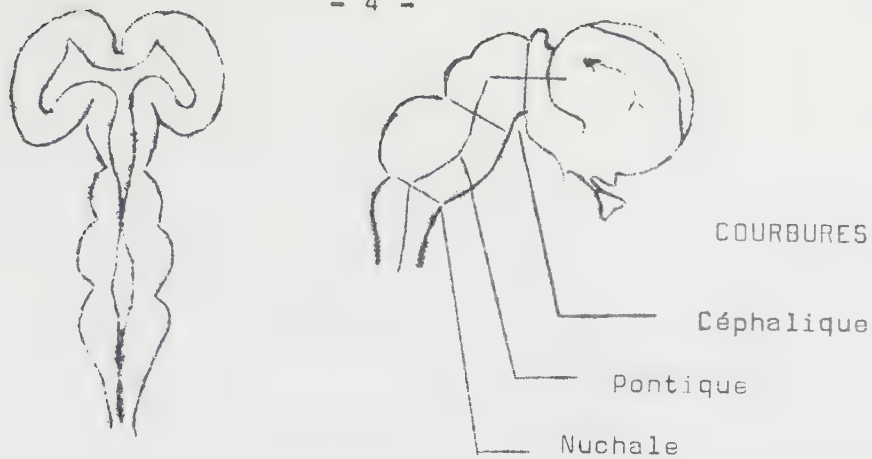
Au moment de la fermeture du tube se détachent des amas cellulaires latéraux qui forment les crêtes neurales. La progression de la fermeture est plus rapide vers l'extrémité céphalique que vers l'extrémité caudale. Le neuropore antérieur ou cranial se ferme vers le 26^{me} jour. Le neuropore postérieur ou caudal se ferme vers le 28^{me} jour.

Le tube neural primitif subit des différenciations :

- dans le sens de la largeur donnant naissance au système nerveux périphérique;

- dans le sens de la longueur : dont la partie supérieure ou encéphale qui nous intéresse, se segmente d'abord en trois vésicules cérébrales dénommées antérieure, moyenne et postérieure. La 1^{ère} et la 3^{me} vésicules se divisent de nouveau et finalement le nevraxe est formé de 5 vésicules cérébrales.





L'accroissement énorme du télencéphale s'accompagne de quatre sortes de transformation :

- il se scinde en deux vis à vis du replis mésodermique qui représente la première ébauche de la faux du cerveau. De cette division résulte l'existence de deux hémisphères et de deux ventricules latéraux et le refoulement en profondeur et en bas de la lame terminale, primitivement située à la partie supérieur, qui devient lame susoptique du troisième ventricule;

- il s'enroule, et cet enroulement a pour conséquence l'apparition secondaire du lobe temporal et de la scissure de Sylvius, l'isolement de l'insula, la forme en fer à cheval du noyau caudé, du ventricule latéral, du trigone

- il bascule et recouvre le reste du névraxe. De cette bascule résulte : l'enfouissement du diencephale, la délimitation d'une fente : la grande fente cérébrale de Bichat;

- il s'unit par sa face interne aux formations voisines. En haut les deux hémisphères cérébraux sont unis par les commissures interhémisphériques (corps calleux et trigone). En bas le télencéphale s'unit au diencephale (fusion-thalamo striée).

Au niveau du métencéphale naît le cervelet.

Développement de la face et du stomodaeum (Origine mésoblastique)

La face s'édifie à partir de "bourgeons" massifs mésoblastiques soulevant l'épiblaste de l'extrémité craniale

et limitant entre eux une profonde dépression: le stomodaeum ou bouche primitive.

Les bourgeons faciaux sont au nombre de cinq, séparés initialement par des sillons qui se combleront progressivement.

a) les deux bourgeons maxillaires inférieurs : ils représentent l'extrémité antérieure du premier arc branchial ou arc mandibulaire; ils forment le plancher du stomodaeum.

b) les deux bourgeons maxillaires supérieurs sont des émanations des précédents.

c) le bourgeon frontal, impair et médian, est le plus volumineux. Déterminé par la saillie du télencéphale, il forme le plafond du stomodaeum.

A la fin de la 4^{me} semaine apparaissent sur le bourgeon frontal deux épaissements épiblastiques : les placodes olfactives. Un bourrelet mésoblastique transforme ces placodes en gouttières olfactives qui s'orientent dans le sens antéropostérieur au plafond du stomodaeum.

Les extrémités du bourrelet s'épaississent en bourgeons nasaux interne et externe.

Vers la 5^{me} semaine, le processus globulaire du bourgeon nasal interne rejoint les bourgeons nasal externe et maxillaire supérieur.

Le palais primaire séparant le stomodaeum des fosses nasales primitives est constitué par la face inférieure du massif médian, l'ensemble formant une lame horizontale triangulaire à sommet postérieur, ou palais antérieur. Il est mis en place au 45^{me} jour.

Dès ce stade apparaissent déjà trois formations dans la cavité stomodaeale :

- une médiane, verticale, émanée du bourgeon frontal : le septum nasal;

- deux latérales, horizontales, émanées des bourgeons maxillaires supérieurs, les processus palatins. Ces trois lames convergent et se soudent sur la ligne médiane, séparant les fosses nasales définitives de la cavité buccale définitive. La soudure des processus palatins et du septum nasal commence aux environs du 60^{me} jour. Ainsi sera formé le palais secondaire. Le voile du palais et la luette sont des formations complémentaires, d'apparition plus tardive, et forment le palais membraneux.

Les malformations de la face peuvent être classées selon leur date d'apparition au cours du développement embryonnaire :

1°) Les plus précoces (15^{me} - 20^{me} jour : contemporaines de la gastrulation) dédoublement plus ou moins prononcé de l'extrémité céphalique:

- . opodymie : dédoublement latéral, faisant apparaître un oeil médian unique ou double;

- . rhinodymie : dédoublement visible seulement au niveau du nez;

- . stomodymie : dédoublement au niveau de la bouche : uniquement.

2°) Au moment de la formation des bourgeons (3^{me}-4^{me} semaine) :

- forme majeure : cyclopie, incompatible avec la survie;
- forme moyenne : arhinencéphalie, agénésie du corps calleux;

- forme mineure : agénésie du septum nasal, sillon médian du nez, bec de lièvre médian;

- syndrome du 1er arc branchial associant des anomalies du bourgeon maxillaire inférieur et de l'oreille (Syndrome de Pierre Robin).

- malformations du bourgeon maxillaire supérieur constamment associées sous forme d'hypoplasie globale aux bords de lièvre et aux autres fissures faciales.

3°) Au moment de la coalescence des bourgeons (5me-8me semaine). Toute anomalie se traduit ici par la persistance anormale d'une fissure entre les différents bourgeons réalisant suivant les cas un colobome, une macrostomie ou un bec de lièvre plus ou moins total.

Les associations sont multiples, les plus caractéristiques étant : bec de lièvre total unilatéral avec division palatine totale.

---0000000000---

ETUDE ANATOMIQUE DU RHINENCEPHALE CHEZ L'HOMME

---oooOooo---

Le rhinencéphale représente le centre nerveux voué au sens de l'olfaction, mais l'étude que nous allons faire de son organisation anatomique nous montrera qu'il intervient également par ses nombreuses voies d'association dans différents mécanismes d'ordre essentiellement végétatif.

L'anatomie comparée montre que le rhinencéphale forme la presque totalité du cerveau des vertébrés inférieurs chez lesquels le sens de l'olfaction joue un rôle primordial.

Au fur et à mesure que l'on suit la série des vertébrés, d'autres territoires à fonction sensorielle et psychique apparaissent et se développent à côté de cette formation olfactive. Ces territoires de nouvelle acquisition refoulent et même compriment les formations plus anciennes du rhinencéphale à la face interne des hémisphères, autour du hile du cerveau. Le rhinencéphale reste alors et toujours séparé de cette nouvelle écorce cérébrale appelée néopallium, par opposition à l'écorce du rhinencéphale ou archipallium par une scissure profonde dite scissure limbique ou rhinique.

Grâce à elle, il apparaît comme un système anatomique bien individualisé aussi bien sur le cerveau des animaux dits macrosmatiques (à odorat bien développé, tels les carnivores) que sur

celui des animaux dits microsmatiques (tels les primates et l'homme) chez qui l'odorat joue un rôle secondaire et chez qui l'atrophie de certaines régions, l'apparition de nombreux plis de passage lui font perdre à première vue l'aspect de son unité morphologique. "Le trajet et la terminaison de ces voies, dites olfactives, est beaucoup moins connu que celui des autres voies sensorielles". (LAZORTHE)

Nous essaierons cependant d'en établir un schéma aussi clair que possible.

Il faut distinguer :

- d'une part, les formations à fonction proprement olfactive,
- d'autre part, les voies d'association qui les relient à d'autres centres, essentiellement végétatifs.

1°) - VOIES ET CENTRES NERVEUX OLFACTIFS

La voie olfactive comprend deux neurones :

a) un neurone périphérique (protoneurone) dont la cellule est située dans l'épaisseur de la muqueuse pituitaire (cellule bipolaire de SCHULTZE) avec un prolongement protopasmique ou cellulipète très court se dirigeant vers la surface de la muqueuse, et un prolongement cylindraxile beaucoup plus long se portant vers les centres (filets olfactifs).

Les filets olfactifs suivis de leur origine vers les centres, traversent la lame criblée de l'ethmoïde qui constitue la voute des fosses nasales et se terminent au niveau du bulbe olfactif.

b) un deuxième neurone allant du bulbe aux centres. Les noyaux de ces deutoneurones ont été appelés cellules mitrales

en raison de leur forme. Leurs dendrites se mettent en relation avec les cylindraxes de la cellule bipolaire.

A chaque cellule mitrale, aboutit environ un millier de cylindraxes des cellules bipolaires. Les cylindraxes des cellules mitrales gagnent les centres olfactifs primaires en s'engageant dans les racines olfactives externe, interne et moyenne.

- La racine moyenne aboutit dans le trigone olfactif sur l'espace perforé antérieur. Elle provoque parfois un relief appelé tubercule olfactif.

- La racine interne aboutit à une aire située en avant du bec du corps calleux, appelée aire septale située sur la face interne du lobe frontal (le développement du corps calleux divise cette aire septale en une partie dorsale : septum lucidum et une partie ventrale : circonvolution sous calleuse et noyaux du septum).

L'aire septale et l'espace perforé antérieur sont des aires d'association et des centres réflexes mais n'ont pas de valeur olfactive réelle.

- La racine olfactive externe gagne l'uncus de la cinquième circonvolution temporale et le noyau amygdalien. L'uncus et la partie voisine de la cinquième temporale appelée lobe piriforme, constituent l'aire entorhinale, elle serait l'aire sensorielle olfactive.

Les deux régions où aboutissent les racines olfactives externe et interne représentent les deux extrémités du grand lobe limbique de BROCA.

2°) - VOIES D'ASSOCIATION

I/ Les noyaux du septum sont situés en avant du bec du corps calleux et de la commissure blanche antérieure.

- Les voies afférentes :

Elles sont d'origine olfactive par la racine olfactive interne

- . d'origine hippocampique par le trigone
- . d'origine amygdalienne par la bandelette semi-circulaire, et aussi d'origine frontale.

C'est donc un centre relais capital qui reçoit de l'archicortex, du paléocortex, du néocortex.

- Les voies efférentes :

Elles vont vers l'hypothalamus par un faisceau peu myélinisé qui va aux noyaux hypothalamiques et au corps mamillaire

- . vers l'épithalamus par les habenae qui se terminent dans le noyau de l'habenula et après relais vont, par le faisceau habenulo pedonculaire qui se projette par le faisceau de Schütz sur les centres végétatifs du tronc cérébral.

II/ Les noyaux de l'aire entorhinale (noyau amygdalien et aire piriforme) sont situés au niveau de l'uncus de la circonvolution de l'hippocampe.

- Les voies afférentes :

Ils reçoivent des voies d'origine olfactive par la racine olfactive externe,

- . d'origine septale par la bandelette semi-circulaire.

- Les voies efférentes :

Du noyau amygdalien part la bandelette diagonale dont les fibres aboutissent à l'hippocampe. Cette bandelette diagonale s'inscrit dans un cercle concentrique, ou circonvolution intralimbique, dont les noms diffèrent suivant le trajet. Elle est suivie par l'indusium gris ou nerf de Lancisi, puis par le fasciola cinérea, puis plus bas le gyrus dentatus ou corps godronné et l'hippocampe ou corne d'Ammon, qui forme un relief visible dans la corne temporale du ventricule latéral. En avant, la bandelette de Giacomini relie gyrus dentatus et bandelette diagonale.

La particulière importance de l'hippocampe contraste avec l'atrophie des autres parties.

- Les voies afférentes viennent:

- . de l'aire septale
- . du noyau amygdalien par la circonvolution intralimbique
- . de l'hypothalamus par le trigone, du néopallium.

- La seule voie efférente est la fimbria ou corps bordant qui se continue par le trigone et avec lui aboutit aux noyaux mammillaires et hypothalamiques.

Du tubercule mamillaire partent :

a) le faisceau mamillothalamique de Vicq d'Azyr qui va au noyau antérieur du thalamus où après synapse la voie se projette sur la circonvolution limbique ou cingulaire.

b) le faisceau de la calotte de Gudden descend au contraire vers le tronc cérébral par l'intermédiaire du système réticulé, il se termine dans les noyaux des nerfs craniens.

- Les centres rhinencéphaliques sont encore reliés d'un hémisphère à l'autre par la commissure blanche antérieure et le trigone.

Selon ALAJOUANINE enfin, l'olfaction possède comme les autres systèmes sensoriels une projection tertiaire dans le néocortex préfrontal, à proximité de la projection gustative.

Ainsi, le rhinencéphale comporte bien sûr les centres ouvrant à la conscience les sensations olfactives, mais il comprend aussi et surtout des voies d'association multiples le mettant en rapport avec les centres végétatifs de l'hypothalamus, du tubercule mamillaire et du tronc cérébral.

---ooo00ooo---

PHYSIOLOGIE DU RHINENCEPHALE

---ooo0ooo---

Cette étude sera brève. Nous constaterons au cours de l'étude anatomique de l'holoprosencéphalie, qu'en définitive le rhinencéphale présente des anomalies moins importantes que le cerveau dans son ensemble. Il semble en effet que pour expliquer le comportement neurologique très anormal et l'absence de tout éveil chez ces enfants, d'autres anomalies morphologiques telles que le non clivage de l'holosphère, l'absence de corps calleux qui en résulte, l'aspect cytoarchitectonique anormal des lobes frontaux, la fusion des thalami sont importantes à connaître.

En définitive, c'est toute la physiologie des différents centre nerveux corticaux, sous corticaux et leurs interrelations qu'il nous faudrait envisager pour oser établir des explications plausibles du comportement neurologique de ces enfants.

Nous allons tout de même envisager sommairement les principales propriétés du rhinencéphale telles qu'elles ont été étudiées par ALAJOUANINE.

Le rhinencéphale possède deux types de fonction :

1) des fonctions olfactives. Nous avons suivi leur trajet au cours de l'étude anatomique et nous n'y reviendrons pas.

2) des fonctions le faisant intervenir sur les différents comportements de l'individu.

a) Rôle sur les activités motrices

Le rhinencéphale semble agir indirectement sur les motricités somatiques respiratoires, végétatives ainsi que tendent à le prouver les expériences de stimulation. L'ablation par contre n'entraîne pas de troubles de la motricité.

b) Rôle sur les activités alimentaires

Le rhinencéphale olfactif intervient dans la recherche, dans la prise alimentaire du point de vue qualitatif et quantitatif et sur la déglutition elle-même.

Le rhinencéphale non olfactif intervient dans les mécanismes alimentaires de l'extrémité orale du tube digestif, c'est-à-dire dans les mouvements de mastication, de déglutition et dans la motricité du tube digestif.

c) Activités sexuelles

Le rhinencéphale olfactif semble jouer un rôle de moins en moins important à mesure que l'on s'adresse à des espèces plus évoluées.

Le rhinencéphale non olfactif joue un rôle plus complexe. Il intervient sans doute dans l'augmentation de la tension qui accompagne l'acte sexuel et peut-être dans sa phase hédonique. En pathologie humaine des cicatrices épileptogènes temporales sont susceptibles de déterminer des hyposexualités avec diminution du désir et de la satisfaction sexuelle.

d) Rôle sur les activités exploratrices

Il est bien connu chez les animaux macrosmatiques. Chez l'homme, le sens visuel prend une importance prépondérante mais les stimuli olfactifs conservent cependant une valeur certaine.

Le rhinencéphale non olfactif sans être moteur, déclenche des mouvements que l'on peut rapprocher des réflexes d'investigation.

e) Rôle sur les processus mnésiques

Le rôle de l'hippocampe semble prouvé dans les processus mnésiques (travaux de Penfield 1958). Il semble intervenir dans la fixation des souvenirs et dans la remémoration des faits récents. Ceci permettrait d'expliquer les déficits mnésiques de fixation et les déficits rétrogrades observés lors de la sénescence en faisant intervenir une dysfonction hippocampique. De même la régression progressive des déficits mnésiques que l'on observe après certains traumatismes crâniens pourrait s'expliquer par la régression des phénomènes d'inhibition de l'hippocampe.

En fait chaque structure cérébrale prend part dans la mémoire (cortex spécifique ou associatifs, corps mamillaires).

f) Rôle sur les états de conscience et de vigilance

On observe chez l'homme, lorsque l'amygdala et l'hippocampe sont intéressés simultanément par des décharges critiques, un état d'automatisme et une perte de contact avec l'environnement.

g) Enfin les états émotionnels

Le rhinencéphale joue un rôle par sa portion non olfactive surtout qui semble agir en renforçant leur intensité

et en perpétuant dans le temps les impulsions, peut-être même en les contrôlant.

Le rhinencéphale se présente ainsi comme un vaste système d'intégration qui coordonne en coopération étroite avec le système réticulé, le diencephale et les structures orbitotemporales, les fonctions viscérales ou somatiques participant aux diverses activités vigiles, émotives et instinctives. Il contrôle en outre les activités orales - réflexes ou automatiques - induites par les excitations olfactives.

---ooo00ooo---

OBSERVATIONS DU SERVICE DU DOCTEUR BETHENOD

---ooo00ooo---

Deux observations ont inspiré cette thèse. Nous allons les exposer :

OBSERVATION I

Jean CH..., enfant du sexe masculin, est né le 18 juillet 1966 à la maternité de l'Hôpital de Saint-Etienne.

La mère âgée de 27 ans est en bonne santé. Le père, 30 ans, est également en bonne santé. Jean est le troisième enfant de la famille : l'ainée est décédée à 6 mois d'une méningite (?), le second est un garçon de 21 mois en bonne santé. On ne mentionne pas de fausse couche.

La grossesse fut sans histoire, l'accouchement, à terme, s'est déroulé normalement. Le travail a duré trois heures. Présentation céphalique. Cris immédiats. L'enfant est vigoureux à la naissance, pèse 2,600kgs et mesure 47 cms. Le périmètre crânien est de 30,5 cms.

La constatation de malformation de la face le fait adresser à la 24me heure dans le Service du Docteur BETHENOD.

A l'entrée, on note une malformation complexe : labionasale composée :

- d'un bec de lièvre bilatéral avec absence de philtrum, sans fissure palatine;

- d'une aplasie de l'arête nasale avec pertuis unique conduisant aux fosses nasales mais avec ébauche des deux narines;

- une microcéphalie (périmètre crânien à 30,5 cms), une microphthalmie modérée et une obliquité mongoloïde des fentes palpébrales;

- un hypotélorisme avec yeux très souvent fermés et sourcils tendant à se rejoindre au-dessus de la racine du nez.

- On note d'emblée un comportement neurologique très anormal : l'enfant est hypotonique, gémissant et présente des crises convulsives généralisées. La température à l'entrée est à 38°2 (il est très couvert).

Le premier diagnostic évoqué devant l'aspect de la face est celui de la trisomie 13-15 de Patau, mais il est rapidement mis en doute par l'examen clinique.

Celui-ci en effet ne montre pas d'hémangiomes, pas de doigte surnuméraires, pas d'anomalies patentes des lignes de la main, pas d'anomalies génitales et l'auscultation ne révèle pas de cardiopathie audible.

Rapidement, on établit le diagnostic d'holoprosencéphalie, ou arhinencéphalie des anciens auteurs, devant les malformations isolées et typiques présentées par cet enfant.

L'enfant meurt à l'âge de 6 mois au cours d'une crise convulsive sans que l'on n'ait jamais pu envisager de le rendre à sa famille en raison de causes multiples :

- Au 3^{me} jour apparait un ictère assez intense qui conduit à pratiquer les examens usuels : le test de Coombs négatif permet d'éliminer une incompatibilité foetomaternelle. La bilirubine est à 18mg% ml. Au 7^{me} jour, elle commence à diminuer (17mg%ml).

- L'alimentation s'avère rapidement très difficile : il tète très mal ou pas, de sorte qu'on doit recourir au gavage très souvent (en moyenne une fois sur deux).

- Une hypotrophie va s'accroissant de jour en jour : Poids de naissance : 2.700 kgs, 3.740 kgs à 3 mois, 4.700kgs à 6 mois.

- Des oscillations thermiques quotidiennes avec tendance à l'hypothermie (la température varie entre 35° et 40°). Des hémocultures répétées permettent d'éliminer une infection.

- Des crises convulsives extrêmement fréquentes que le traitement barbiturique à forte dose n'arrive pas à juguler.

- Des infections surajoutées :

. une infection urinaire apparue à l'âge de 1 mois prouvée par les examens d'urine (Flore microbienne abondante avec 7.700.000 colonies au compte de germes, traces d'albumine, une leucocyturie mm³ à 14 éléments, la culture met en évidence un Klebsiella et un Escherichia Coli). Cette infection urinaire se reproduit deux mois après l'arrêt du traitement. L'état de l'enfant n'a pas permis de pratiquer une urographie intra veineuse.

. quelques infections intestinales à divers types d'Escherichia Coli spécifiques nécessitèrent des perfusions.

LES EXAMENS PARACLINIQUES

Les examens usuels pratiqués à l'entrée (Numération Formule, cytochimie urinaire, Radio pulmonaire) sont normaux. Devant les signes neurologiques présentés par l'enfant, on pratique un bilan phospo calcique qui revient normal, une ponction lombaire normale également en dehors d'une hyperalbuminorachie (1,75 g) que l'on peut considérer comme au delà du physiologique à cet âge (4^{me} jour).

La glycémie est normale (0,53 g).

La chromatographie des acides aminés également.

Les radios du crâne (Docteur BERAUD) montrent un crâne de microcéphale harmonieux avec léger chevauchement des pariétaux, une absence de pyramides nasales, un hypodéveloppement du frontal, une verticalisation de l'étage antérieur et le peu de développement des hémisphères cérébraux.

Les radios des mains, des membres inférieurs et du bassin ne montrent rien d'anormal.

Un premier ELECTRO-ENCEPHALOGRAMME pratiqué à l'âge de 12 jours (Docteur LANTERNIER) montre un tracé extrêmement perturbé :

- à l'état de veille, les yeux ouverts, le tracé est essentiellement formé d'activités lentes à 0,5-1 c/s ayant fréquemment dans les régions antérieures un aspect encoché de type pointes-ondes lentes.

Lorsque l'enfant paraît dormir, le tracé s'aplatit, mais il persiste des activités paroxystiques de types pointes-ondes lentes dans les régions antérieures, diffusant parfois à l'ensemble des dérivations.

Lors du réveil, les aspects de pointes-ondes bilatéraux s'accroissent.

Conclusion : Tracé intensément perturbé, avec rythme de base pratiquement inexistant et décharges épileptogènes bilatérales subintrantes.

Le deuxième ELECTRO-ENCEPHALOGRAMME à l'âge de 1 mois 4 jours reste très perturbé malgré le traitement barbiturique : (50 gouttes de Sedatonyl).

A l'état de veille, il n'existe pratiquement pas de rythme de base, hormis quelques très faibles oscillations de voltage minime à 3 - 4 c/s, dans les régions frontales. Sur ce rythme, il est observé de très fréquentes décharges de pointes à base large, et de pointes-ondes soit isolées, soit groupées pendant plusieurs minutes.

Il n'y a pas de manifestations cliniques appréciables, hormis quelques légères clonies palpébrales.

La stimulation lumineuse intermittente est sans effet.

Conclusion : il est rarement constaté un tracé aussi perturbé.

Il n'y a pratiquement pas d'activités de fond, et sur un tracé isoélectrique, il est observé de très nombreuses décharges épileptogènes bilatérales.

Un nouvel ELECTRO-ENCEPHALOGRAMME à l'âge de 3 mois ne montre pas d'amélioration.

Au repos, il n'y a pas de rythme électrique de base, et l'on assiste à des décharges de pointes-ondes bilatérales synchrones, plus ou moins groupées.

Les stimulations n'ont aucun effet.

Conclusion : Il n'y a pas de rythme de fond et l'activité électrique est essentiellement épileptogène. (Cet aspect a été vu deux fois dans des cas d'anencéphalie).

Les DERMATOGLYPHES (Docteur NIVELON) mettent en évidence les signes suivants :

1) Aux mains : à droite et à gauche :

- clinodactylie du 2^{me} et du 5^{me} doigts
- pouce implanté bas
- pseudo pli palmaire unique
- triradius axial en t' T 13.

à droite

A.T.D. = 107°

boucle cubitale hypothénarienne

a 5 b 9 c 11 d ?

Indice de Cummino incalculable

Doigt I : tourbillon

II : "

III : boucle cubitale

IV : " "

V : " "

à gauche

A.T.D. = 108°

2 boucles cubitales hypoth.

a 5 b 5 c 7 d 9

Indice de Cummino = 20

Doigt I : Boucle cubitale

II : " "

III : " "

IV : " "

V : " "

L'association d'un pseudo pli palmaire unique bilatéral avec un t' très haut situé permet d'envisager le diagnostic de trisomie 13-15.

2) Au niveau des soles plantaires

- à droite : une boucle distale de la base du gros orteil
- à gauche : tourbillon de la base du gros orteil
mais absence de la "fibular arcle" classique de la trisomie 13-15.

Le CARYOTYPE examiné par le Docteur REQUIN et le Docteur LAURENT qui ont observé 19 mitoses, s'est avéré normal à 46 chromosomes avec des gonosomes XY.

Enfin, L'ENCEPHALOGRAPHIE GAZEUSE prévue, n'a jamais pu être pratiquée en raison de l'état sans cesse inquiétant de l'enfant.

EXPLORATION DU FONCTIONNEMENT HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE
=====

Différents dosages hormonaux furent pratiqués sous l'égide du Docteur BERTRAND en vue d'explorer le fonctionnement hypothalamo-hypophysaire.

Il proposait :

- un dosage de l'hormone de croissance NEFA au cours de l'hypoglycémie insulinaire.

- une étude du fonctionnement hypophyso-surrénalien par le test à la métopirone, et le dosage des corticoïdes au cours d'une hypoglycémie insulinaire et après injection de lysine-vasopressine.

- une exploration du fonctionnement hypophyso-thyroïdien : iode par activation.

- de la post hypophyse par l'épreuve de soif.

Du fait de l'impossibilité des prises de sang, seule l'épreuve à la métopirone et l'étude des variations cycliques de l'osmolarité purent être réalisées.

La diurèse de 24 heures a toujours été normale variant entre 200 et 330 cc, ceci laisse supposer que l'hormone antidiurétique post hypophysaire était sécrétée normalement.

Epreuves pratiquées le 13-1-67 : Test de Kepler

On donne 90cc d'eau à 8 heures	<u>Heures</u>	<u>Diurèse</u>	<u>Densité</u>	<u>Osmolarité</u>
	21 h. à 7 h.	100 ml	1, 001	226
	7 h. à 8 h.	21	1, 005	
	8 h. à 9 h.	29	1, 005	105
	9 h. à 10 h.	0		
	10 h. à 11h.	0		
	11h. à 12h.	0		

Le test de Kepler est difficilement interprétable car nul sondage n'a été pratiqué à midi pour vérifier si la vessie était pleine.

Dosage des corticoïdes après injection de lysine-vasopressine

(le 20-1-67)

<u>17 OHCS libres de plasma</u>		
avant injection	:	23 microgrammes/100 ml de plasma
	:	
30' après	:	- -
	:	
60' après	:	28 -
	:	
90' après	:	- -
	:	
120' après	:	- -
	:	

Réponse légèrement positive mais insuffisante, normalement double ou dépasse 35 /100 ml au bout de 60' (Référence Brécaire).

Epreuve pratiquée le 16 janvier 1967

Mesure du taux de sécrétion de CORTISOL après injection de 4 C 14 Cortisol

Recueil des urines de 48 heures du 16 au 18/1.

Etude du métabolisme : élimination urinaire en % de la dose injectée.

Total en 48 heures : 73% normale : 90-100% : quelques urines ont été perdues.

Fraction libre : 6% (normale)

Fraction glycuo : 31% (normale pour nourrissons)

- Mesure du taux de production sécrétion 6,2mg/24h. soit 25,8mg par mètre² de surface corporelle et par 24 heures.
Normale : 12mg/m²:24 heures.

- Elimination urinaire des 17 OHCS : 1,42mg/24 heures
(Normale : 0,25 à 2,5mg/24 heures).

DOSAGE DES CORTICOIDES URINAIRES

=====

Date	17 Céto Stéroïdes	17 OHCS	Corticoïdes cétogéniques en C 17
	Taux normal : 0,4 à 6mg/24h.	Taux normal : 0,25 à 2,5mg/24h.	Taux normal : 1 à 8 mg/24h.
	D.		
24-11-66	250	0,96	2,2
25-11-66	200	0,1 sous métopirone	2,18 sous métopirone
26-11-66	300	0,2 après métopirone	1,58 après métopirone
7-12-66	210	0,85	1,5
8-12-66	230	0,34 sous ACTH	4 sous ACTH
9-12-66	250	0,38 sous ACTH	4 sous ACTH
10-12-66		2 sous ACTH 3me jour	
16-1-67	330	1,42	
22-1-67	220	0,27	2,14
23-1-67	200	0,15	0,66

En somme, la fonction surrénale de base est normale. La réponse à la corticotrophine est normale. Par contre les stimulations centrales (test à la métopirone et injection de lysine vasopressine) mettent en évidence une réserve insuffisante en ACTH.

A noter que sous stimulation corticotrophique on n'a pas noté d'augmentation de la diurèse qui aurait pu signer l'existence d'un diabète insipide occulte.

L' AUTOPSIE est pratiquée par le Docteur BETHENOD, le Docteur NIVELON et le Docteur COTTE.

Le coeur pèse 30 g. On n'observe pas d'anomalies des gros vaisseaux coronaires.

. Les orifices sigmoïdiens aortiques et pulmonaires sont normaux.

. Le ventricule droit est petit, très mince, sans anomalie septale.

. Le retour veineux pulmonaire est normal.

Les poumons sont très aérés, sans anomalie de segmentation et d'allure normale, hormis leur grande pâleur. La coupe du lobe inférieur droit montre une densification de type splénisation.

La rate, le foie, les reins ont un aspect normal.

Le thymus est en voie d'atrophie.

Les muqueuses oesophago-gastriques ont un aspect normal.

Le cerveau : à l'incision on est frappé par l'absence de sinus longitudinal supérieur et par l'absence de sillon

interhémisphérique qui n'est qu'ébauché au niveau des lobes occipitaux.

- Il existe une agyrie totale. L'étage antérieur de la base est très hypoplasique.

- Toute la partie postérieure du cerveau est remplacée par une énorme poche kystique translucide formée par une membrane très mince et remplie de liquide céphalo-rachidien.

- Au niveau des lobes frontaux à peine ébauchés, on note deux petites formations kystiques de la taille d'une amande.

- Il n'y a pas de bulbes olfactifs.

- La base paraît normale, les deux nerfs optiques sont présents.

- La tige pituitaire a été sectionnée en cours de dissection.

- Le cervelet est gros et le vermis paraît mal séparé des 1/2 sphères cérébelleux.

La tente du cervelet existe ainsi que le sinus latéral.

- L'hypophyse est minuscule.

L'examen d'encéphale (Laboratoire du Docteur TOMMASI n° D/3456).

Extérieurement, il s'agit en effet d'une hémiencephalie constituée par une vésicule cérébrale unique, absolument lisse, ne comportant aucune ébauche de sillons, aucune ébauche de séparation entre les deux hémisphères; ce n'est qu'à la partie toute postérieure, dans la région occipitale que s'ébauche une séparation entre les deux lobes occipitaux.

La face inférieure de cette vésicule cérébrale unique est limitée par une membrane d'aspect méningé pellucide, qui limite en bas la grande cavité ventriculaire unique.

Sur la face inférieure de cette vésicule cérébrale unique, on reconnaît un chiasma optique et deux nerfs optiques rudimentaires, mais le tronc cérébral, le cervelet sont macroscopiquement de volume et de forme normaux.

Les coupes vertico-frontales montrent qu'il s'agit bien d'une holosphère avec ventricule unique, fortement distendu, limité en surface par 5 à 8 mm de substance nerveuse seulement environ, en bas par une membrane pellucide : sur la ligne médiane on observe un rudiment de noyaux gris et centraux.

Par ailleurs, le chiasma et les pédoncules optiques semblent normaux, de même que le tronc cérébral et le cervelet à la coupe.

Examen de l'hypophyse

On est frappé par l'absence sur tous les fragments étudiés de tout lobe nerveux et par la présence d'une capsule glandulaire épaissie.

A l'examen cytologique : un point est particulièrement important, c'est l'abondance des cellules à MSH, on en trouve dans toute la glande sous forme d'éléments isolés ou groupés en petits amas, mais il n'y a pas d'îlots adénomateux.

Par ailleurs, les cellules thyroïdiques, somatotropes et corticotropes sont aisément reconnaissables et ne présentent pas de caractère cytologique d'altération.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE (Docteur TOMMASI)

=====

De nombreux prélèvements des régions les plus représentatives ont été inclus en colloïdine, colorés par hémalun-phloxine-safran, coloration de Mallory, crésyle-violet, méthode myélinique de Woelcke.

1°) La vésicule cérébrale unique (holosphère) est recouverte en surface par une méninge très riche en vaisseaux sanguins non inflammatoires.

La substance grise qui la constitue ne présente d'organisation cytoarchitectonique bien définie que dans ses régions latérales et inférieures : à ces niveaux, on reconnaît une moléculaire et deux ou trois couches neuronales sans éléments pyramidaux géants visibles.

Sur la convexité et le dôme de l'holosphère, la cytoarchitectonie est plus floue et les couches sont moins reconnaissables.

A la partie infero-interne, des deux côtés, il existe une ébauche de formations ammoniennes très désorganisées, dans lesquelles il n'est pas possible de reconnaître l'architectonie normale d'une corne d'Ammon.

Les plexus choroïdes à ce niveau sont assez bien formés.

On note cà et là quelques infiltrats inflammatoires lymphocytaires généralement périvasculaires, sans caractère spécifique et d'origine très probablement agonique.

La substance blanche profonde est d'épaisseur très réduite et ne paraît présenter sur les colorations spéciales aucune myélinisation.

La face interne de l'holosphère est revêtue par un épendyme discontinu, régulier, reposant parfois sur une couche gliale assez dense.

2°) Sur la ligne médiane inférieure, la paroi inférieure de cette holosphère se raccorde à une masse ovoïde de substance nerveuse grise et blanche, centrée sur son axe par une fente épendymaire étroite.

Dans cette masse de substance nerveuse, il est impossible de reconnaître une morphologie pouvant évoquer les noyaux gris centraux normaux : ce n'est que de façon très ébauchée et rudimentaire que l'on reconnaît des structures évoquant de loin un thalamus ou des noyaux lenticulaires. Ces **formations rudimentaires** sont du reste plus ou moins fusionnées sur la ligne médiane.

3°) Les coupes horizontales du cervelet montrent une absence complète de myélinisation au niveau de la partie ventrale du bulbe qui est très congestive; la calotte bulbaire par contre paraît mieux formée et régulière, bien myélinisée. On y reconnaît les principaux noyaux des nerfs craniens, ainsi que les fibres intrinsèques ou extrinsèques de ces derniers (en particulier 6^{me} et 7^{me} paire).

Par contre, le noyau dentelé du cervelet n'est retrouvé que d'un côté, avec un aspect hyperdéveloppé ("hyperdentelé") très volumineux : de l'autre côté, ce même noyau

dentelé est absent et les pédoncules cérébelleux sont hypoplasiques.

Les lamelles cérébelleuses elles-mêmes sont de morphologie sensiblement normale.

4°) Bulbe

Il existe une absence complète de faisceau pyramidal des deux côtés avec un hyperdéveloppement apparent des deux olives bulbaires dont les neurones sont normaux; la calotte bulbaire elle-même est normale.

=====

OBSERVATION II
=====

L'enfant, Christian R, est né le 10-2-67, trois semaines avant terme, à la maternité de l'Hôpital de Bourg. Le père, 32 ans, et la mère, 37 ans, sont en bonne santé.

Le frère aîné de l'enfant, né le 22-6-65, avec un poids de naissance de 3. 750 kgs, est actuellement en bonne santé.

Christian est né à la suite d'une grossesse pénible et compliquée d'épisodes de cystite fréquents. Au cours du deuxième mois étaient apparues des pertes brunâtres. La mère avait consulté alors un accoucheur qui ne devait rien constater d'anormal, mais les hémorragies ont persisté jusqu'au cours du troisième mois où elles sont devenues plus importantes mais ne s'accompagnèrent pas de douleurs. La mère est entrée alors à la Maternité de Bourg où l'on a prescrit un traitement progestatif pendant six semaines à raison d'une ampoule de progestérone par semaine.

Au cours de la grossesse, la mère a peu vomi. Elle n'a pas présenté d'état grippal, ni d'éruptions, ni d'adénopathies; quelques traces d'albumine furent seulement notées en fin de grossesse sans oedèmes ni hypertension. Il n'y a pas eu de traumatisme, ni de choc émotif, ni d'intoxication connue. Les mouvements foetaux étaient faibles. Les dosages hormonaux n'ont pas été pratiqués.

En dehors des progestatifs, la mère n'a pas reçu d'autre traitement (ni antibiotique, ni sédatifs.)

On ne possède pas de renseignements sur les modalités de l'accouchement ni sur l'état de l'enfant à la naissance.
Poids de naissance : 3. 200 kgs - Périmètre cranien = 40 cms -
Taille : 55 cms.

A l'entrée dans le service du Docteur BETHENOD, l'enfant à 11 jours. On note un certain degré de pâleur et surtout de malformations faciales. Il présente des signes de souffrance respiratoire:

- des pauses intermittentes
- une cyanose qui régresse sous la tente à oxygène
- un rythme respiratoire irrégulier avec une fréquence autour de 52
- un tirage net et un léger battement des ailes du nez
- les cris sont faibles
- le murmure vésiculaire est difficilement audible dans les deux champs pulmonaires
- l'auscultation cardiaque est normale et le pouls est à 90.

L'examen neurologique révèle un enfant calme, criant peu, les membres sont en flexion et résistent mal à la déflexion. Le tonus est faible.

Une nouvelle crise de cyanose écourte l'examen : de ce fait, les réflexes archaïques et tendineux ne sont pas recherchés.

L'examen de la face révèle :

- une exophtalmie modérée
- un hypotélorisme très marqué

- des mouvements oculaires anormaux, dissociés d'un oeil à l'autre à type d'abaissement du regard et de la rotation lente (manifestation d'une comitialité probable).

- une absence d'arête nasale avec deux orifices narinaux séparés mais de morphologie anormale. Les ailes du nez sont courtes et trapues mais ouvertes vers l'avant.

- il n'y a pas de bec de lièvre mais le philtrum est manifestement mal dessiné avec une encoche de la lèvre supérieure en regard.

Cet aspect du visage correspond au faciès cébo-céphalique typique.

- la transillumination montre une très importante transparence, sauf dans la partie antérieure du cerveau. On pense qu'il s'agit d'une grosse poche kystique.

L'évolution en milieu hospitalier est brève. Les réflexes de succion étant très faibles, l'alimentation doit être assurée le plus souvent par gavage. On note des mouvements convulsifs fréquents en dépit d'un traitement barbiturique (30 gouttes par jour de Sédatonyl). Malgré les troubles respiratoires et les crises convulsives, l'enfant est maintenu en vie pendant 40 jours.

La température reste en permanence autour de 36°.

L'existence de sécrétions rhinopharyngées importantes à l'âge de 25 jours fait pratiquer un prélèvement pour cultures et une radio pulmonaire qui authentifie une pneumopathie du sommet droit.

La thérapeutique antibiotique alors installée, conduit à une amélioration sensible vérifiée radiologiquement le 13 mars (8 jours après).

La colimycine à laquelle étaient sensibles les trois germes mis en évidence dans les sécrétions nasales, est maintenue seule avec la corticothérapie dégressive jusqu'au 22 mars.

Cependant entre le 13 et le 23 mars, à plusieurs reprises, l'enfant présente des épisodes de malaise avec mort apparente. Une réanimation sommaire permet de le prolonger.

Le 16 mars apparaissent des clochers thermiques atteignant 40° et l'on constate radiologiquement une rechute de la pneumopathie.

L'enfant meurt le 23 mars au cours d'une pause respiratoire.

LES EXAMENS PARA-CLINIQUES =====

La numération formule pratiquée à l'entrée est normale, de même que le bilan phosphocalcique, la glycémie et le complément du ionogramme.

La cytochimie urinaire montre des traces d'albumine et des cristaux de phosphate.

LA RADIOGRAPHIE DU CRANE de face confirme l'absence d'ethmoïde et de profil, la mauvaise individualisation de l'étage antérieur.

L' EXAMEN OCULAIRE pratiqué par le Docteur TAVERNIER souligne l'existence d'un colobome irien manifeste à gauche ; les papilles sont très pâles, à bords déformés avec disposition anormale des vaisseaux à gauche, il existe de plus à l'extrême périphérie, à 6 heures, un colobome choroïdien difficile à voir en raison de l'éversion permanente des globes oculaires. Apparemment, il n'y a rien d'anormal à droite.

L' ELECTRO-ENCEPHALOGRAMME est pratiqué par le Docteur LANTERNIER à l'âge de 1 mois 11 jours. L'enfant est inerte au cours de l'enregistrement et présente des pauses respiratoires fréquentes. Entre les phases de réanimation, l'enregistrement révèle un tracé très plat sans activité décelable même en amplifiant le rythme.

Ce tracé isoélectrique révèle une inactivité cérébrale (enregistrement prémortem).

LES DERMATOGLYPHES examinés par le Docteur NIVELON montrent les signes suivants :

<u>Empreintes palmaires</u>	droite	gauche
Degré de transversalité	27	25
Position du triradius axial	t	t'
Angle A.T.D.	/	/
Pelote	9	/
Eminence hypothénar	/	/
Plis palmaires	N	N

<u>Empreintes digitales</u>	droite	gauche
I	W	U 5
II	B	U 5
III	W	U 5
IV	U	U 5
V	U	U 5

Pied (aire hallucale) D = W, G = illisible

Conclusion : à noter un t' à gauche et également à gauche des figures digitales très pauvres. Rien à signaler par ailleurs.

Le caryotype enfin revien normal montrant 44 autosomes de morphologie normale et des chromosomes sexuels XY.

L'exploration hypothalamo-hypophysaire fut incomplète en raison de la brève durée de la vie de l'enfant.

- Quelques dosages hormonaux purent être pratiqués pendant les 45 jours où l'enfant vécut :

Date	:	17 Céto St.	:	17 OHCS	:	Corticoïdes céto-
	:	N : 0,4 à 6 mg.	:	N: 0,25 à 2,5	:	géniques en C 17
	:		:		:	N : 1 à 8 mg.
	:	D.	:		:	
27-2-67	:	250	:	0,28mg/24 h.	:	0,57
	:		:		:	0,35
2-3-67	:	200	:		:	0,36
	:		:		:	
4-3-67	:	250	:		:	0,53
	:		:		:	
5-3-67	:	380	:		:	0,72
	:		:		:	

- Une épreuve de dilution concentration urinaire fut aussi pratiquée. Elle montra une réduction nette de la diurèse et une augmentation de la densité et de l'osmolarité prouvant ainsi le fonctionnement normal de l'hormone antidiurétique post-hypophysaire lors de la restriction liquidienne.

à 8h.on donne 70cc d'eau	Heures	: Diurèse en ml	: Densité	: Osmolarité
	21h. à 7h.	: 115	: 1002	: 151
	7h. à 8h.	: 0	:	:
	8h. à 9h.	: 10	: 1015	: 586
	9h. à 10h.	: 15	: 1005	:
	10h. à 11h.	: 0	:	:
	11h. à 12h.	: 8	: 1012	:

L' AUTOPSIE est pratiquée par le Docteur BETHENOD et le Docteur NIVELON. Elle montre :

- un coeur pesant 30 g., tout à fait normal d'aspect aussi bien en ce qui concerne le retour veineux que les coronaires ou les cavités. On note seulement un canal artériel assez gros et bien perméable.

- des poumons pathologiques avec de nombreux nodules purulents. Les bronches contiennent une sécrétion de moyenne importance et des débris alimentaires. Les poumons flottent.

La section du poumon gauche montre deux gros abcès du lobe inférieur et un abcès du lobe supérieur. Les abcès sont isolés dans un parenchyme apparemment sain et en tous cas non hépatisé. On pense qu'il s'agit d'une pneumopathie de déglutition infectée.

Le reste de l'éviscération montre un foie normal, des reins un peu congestionnés d'apparence macroscopique normale, les deux testicules sont en place.

L'examen macroscopique du cerveau montre que seule sa partie antérieure existe sous forme d'un lobe unique correspondant sensiblement aux deux lobes frontaux. Il n'y a pas d'ethmoïde ni de bandelettes olfactives.

Toute la partie postérieure du cerveau est occupée par une vaste poche liquidienne recouverte d'une mince membrane pellucide parsemée de quelques vaisseaux.

Il n'y a pas de sillon interhémisphérique ni de sinus longitudinal supérieur mais les sinus latéraux sont présents.

Le cervelet est apparemment normal. Après ouverture de la poche, lorsqu'on soulève le cerveau, on voit qu'il n'existe qu'un ventricule unique très dilaté directement ouvert dans la poche.

L'hypophyse est présente, mais après section de la tige, toute la région de la base est le siège d'un feutrage avec de petites cavités microkystiques.

L'examen histologique a porté sur plusieurs tranches vertico-frontales de l'holosphère, du cervelet et du tronc cérébral qui ont été incluses en paraffine, colorées par les méthodes usuelles, par la méthode de Mallory et par la méthode myélinique de Woelcke.

1°) La vésicule cérébrale unique dépourvue de toute ébauche du corps calleux, est revêtue en surface par une méninge normale qui ne paraît pas spécialement angiomateuse sauf en certains endroits.

Elle comporte en surface un cortex gris congestif parfois légèrement inflammatoire, dans lequel la cytoarchitecture est plus ou moins régulière; la substance blanche profonde amincie n'est pas myélinisée; l'épendyme qui revêt la cavité ventriculaire unique repose sur une couche de gliose fibrillaire assez dense.

Sur les coupes les plus postérieures, les formations hippocampiques ne sont qu'ébauchées et leur structure est difficilement reconnaissable.

2°) La tige centrale représentant l'ébauche des noyaux gris centraux est centrée par une fente épendymaire, entourée par des amas de substance grise et par des formations myéliniques désorganisées où l'on ne reconnaît que très partiellement des ébauches de noyau lenticulaire et de thalamus, très mal formé : en particulier ces derniers semblent largement fusionnés sur la ligne médiane; il est possible de reconnaître, sur une coupe, une ébauche de noyau rouge d'un côté, invisible de l'autre.

3°) Le cervelet: il existe une disposition irrégulière des lamelles au niveau du vermis avec cependant une constitution cytologique normale : les noyaux dentelés sont normaux, l'album déjà bien myélinisé, la calotte bulbaire et les pédoncules cérébelleux moyens sont normaux mais le pied du bulbe est complètement démyélinisé et atrophique, les émergences des deux trijumeaux étant normales.

4°) Sur les coupes du bulbe bas, la calotte est normale, les deux faisceaux pyramidaux sont complètement absents, l'olive bulbaire est pseudohypertrophique d'un côté, rudimentaire de l'autre (d'un côté du reste, le noyau dentelé cérébelleux est hypophasique par rapport au côté opposé).

---ooo0ooo---

PLACE DE L' HOLOPROSENCEPHALIE DANS L'ENSEMBLE
DES MALFORMATIONS DE TYPE ARHINENCEPHALIE

---oooOooo---

(Ce terme désignant seulement l'absence de
bulbes et bandelettes olfactifs).

Une revue de la littérature consacrée à cet ensemble complexe de malformations nous permet d'établir la classification suivante :

1°) - La cyclopie : le monstre cyclope, dans la plupart des cas ne possède pas de bulbes ni de bandelettes olfactifs (CURRARINO et SILVERMANN). Son visage ne comporte qu'une orbite médiane dans la région nasale, un seul et parfois deux yeux sont présents à l'intérieur de cette orbite. Un probocis (trompe) se trouve habituellement au-dessus de l'orbite. Il n'y a ni bec de lièvre, ni fissure palatine.

- L'os frontal est étroit, souvent unique, et quelquefois en forme de carène.

- La tête est fréquemment petite.

- L'holoprosencéphale est alobaire, la scissure interhémisphérique est donc absente.

- Les deux ventricules latéraux ne forment qu'une seule cavité qui communique avec le troisième ventricule. Une vaste cavité aux parois minces, appelée vésicule dorsale, se trouve

entre la partie frontale non divisée et le cervelet, et communique librement en avant avec le ventricule unique et en arrière avec le troisième ventricule.

La faux du cerveau et le corps calleux sont absents.

2°) - L'ethmocéphalie (ethmos : tamis)

C'est la forme la plus rare de l'arhinencéphalie. Les deux orbites sont séparés mais l'hypotélorisme est extrême. Le nez est absent et remplacé par une trompe (probocis).

- Le front est petit, la suture métopique est oblitérée.
- Il n'y a ni bec de lièvre, ni fissure palatine.
- L'holoprosencéphale est alobaire

3°) - La cébocéphalie (cébo : singe)

- Un nez plat et rudimentaire est présent à sa place normale, avec une seule narine médiane (absence de septum).
- La lèvre supérieure et le palais sont normaux.
- Le front est souvent en forme de carène.
- L'hypotélorisme est très important.
- L'holoprosencéphale est alobaire.

Le caryotype pratiqué dans les deux cas décrits par de MYER et ZEMAN, tout comme celui de notre sujet n° 2, s'est révélé normal. BUHLER (1962) par contre, cite un cas de cébocéphalie avec de multiples malformations extracéphaliques et une trisomie 13-15.

- Une vésicule dorsale est présente.

4°) - Arhinencéphalie avec fissure labiale médiane ou holoprosencéphalie (notre sujet n° 1 entre dans cette catégorie).

Elle est la forme la moins rare et la mieux connue. Les sujets présentent un "bec de lièvre", en fait il s'agit d'un faux bec de lièvre par absence de philtrum.

Une fissure palatine peut être présente, mais n'est pas constante. Le nez est plat (le septum nasal est absent).

- On note un hypotélorisme constant.

- Le front a souvent une forme en carène.

- L'holoprosencéphale peut présenter une ébauche de scissure inter-hémisphérique à sa partie postérieure (holoprosencéphalie alobaire ou semi-lobaire) et l'on peut trouver une ébauche de faux du cerveau.

Cette ébauche de scissure inter-hémisphérique se trouve, en principe, lorsqu'au lieu de la fissure labiale médiane il existe une fissure latérale, bilatérale de la lèvre supérieure.

Une vésicule dorsale peut être ou non présente. Elle est responsable, lorsqu'elle existe, de la positivité de la transillumination.

Nous avons vu, au cours de cette énumération que chacun de ces types de malformation peut s'accompagner de trigonocéphalie. Celle-ci, toutefois, peut se présenter isolément (sans malformation de la face) associée uniquement à l'arhinencéphalie (au sens limité que nous lui avons donné : c'est-à-dire l'absence de bulbes et de bandelettes olfactifs).

Le sujet peut survivre, d'où l'intérêt de cette forme (CURRARINO et SILVERMANN).

La trigonocéphalie peut du reste se présenter comme une anomalie morphologique isolée (sans aucune anomalie de la face ou du cerveau) mais la distance inter-orbitaire peut être réduite. La suture métopique est oblitérée prématurément. Cette forme semble plus fréquente que celle où elle est associée à l'arhinencéphalie.

5°) - Arhinencéphalie associée à une hypotrophie du corps calleux.

Cette forme semble très rare, et peut être compatible avec une survie prolongée. STEWART (1939) décrit un sujet mort à 17 ans d'une tuberculose pulmonaire tertiaire, arriéré mental profond, incontinent, ne parlant pas, ne mangeant pas seul, ne marchant pas, qui présentait un retard staturopondéral important (à 17 ans : taille 1,13m., poids 27kgs) et des crises d'épilepsies fréquentes.

L'examen du cerveau a montré des hémisphères macroscopiquement normaux mais une absence complète de bulbes et bandelettes olfactifs et une atrophie du corps calleux.

6°) - Une dernière forme est représentée par la dysplasie olfacto-génitale décrite par de MORSIER et GAUTHIER (1960).

L'absence de bulbes et de bandelettes olfactifs est une constatation d'autopsie pratiquée chez des sujets morts de cause variable. L'olfactométrie n'a jamais été pratiquée. Des crises d'épilepsie sont mentionnées parfois.

Il existe chez la femme une hypoplasie ovarienne avec aménorrhée primaire et chez l'homme une hypoplasie testiculaire avec absence totale de développement des caractères sexuels secondaires (eunuchoidisme).

Par contre, la taille et le poids sont sensiblement normaux.

L'examen anatomo-pathologique révèle :

- une absence de bulbos et bandelettes olfactifs
- une hypoplasie globale de l'hypothalamus
- en général une hypoplasie des corps mamillaires
- souvent aussi une hypoplasie du corps calleux.

Ces sujets sont des arriérés mentaux plus ou moins prononcés. Les auteurs pensent qu'il existe une corrélation entre l'arrêt du développement de l'hypothalamus et l'hypogonadisme.

Enfin, des formes d' "arhinencéphalie unilatérale" ont été décrites par SELENKOFF (1884), SEEFELDER (1910) et plus récemment par PANARA (1963).

Les sujets présentent un orifice narinaire unique, muni d'une infra-structure squelettique ostéo-cartilagineuse.

La partie manquante du nez est remplacée par un proboscis inséré dans l'angle interne de l'orbite homolatérale, parfois muni d'un orifice où l'air peut passer. Un colobome est

parfois associé. Il existe en principe une absence de bulbes et de bandelettes olfactifs homolatéraux.

Cette anomalie semble parfaitement compatible avec une vie normale. Une correction chirurgicale de la malformation faciale peut être faite.

---oooOooo---

L' HOLOPROSENCEPHALIE

---ooOco---

C'est un type de malformations très rare. Une soixantaine de cas environ sont publiés dans la littérature. Nous n'avons pu trouver qu'un seul article français succinct (A.M. FOURNIER) mentionnant les divers degrés de cet ensemble malformatifs. Par contre, les auteurs américains, anglais, allemands se sont beaucoup intéressés à ce type de monstruosité. Nous leur devons une étude clinique, électroencéphalographique et anatomique précise.

Nous tenterons de décrire les différents aspects cliniques et paracliniques de l'holoprosencéphalie.

- Facteurs étiologiques :

De nombreuses causes ont été évoquées. Seule la trisomie 13-15 semble devoir être retenue comme un facteur déterminant : à peu près la moitié des enfants holoprosencéphaliques présentent de multiples malformations somatiques et viscérales associées (polydactylie, syndactylie, canal artériel persistant, hydronéphrose par rétrécissement urétéral, malrotation de l'intestin, hémangiomes ...).

La preuve a été faite au cours de ces huit dernières années que ces enfants polymalformés ont un caryotype anormal avec trisomie 13-15.

Par contre, lorsque l'holoprosencéphalie se présente isolément, le caryotype s'est toujours avéré normal (comme dans nos deux cas).

En dehors du rôle étiologique certain, mais inconstant, de telles aberrations chromosomiques, plusieurs constatations ont été faites :

-SHAPIRO et ELKIN (1966) rapportent un cas d'holoprosencéphalie, avec caryotype normal, mais la sérologie de la toxoplasmose se révèle positive au 1/256; elle est suivie d'une chute à 1/16 à l'âge de 2 mois.

Cet enfant a cinq frères et soeurs tous normaux. On ne signale pas d'antécédents familiaux à l'exception d'un cousin paternel qui présente un bec de lièvre et une fissure palatine sans autres anomalies associées.

- YAKOVLEV (1959) signale que la mère de son cas numéro 7 présente une syphilis.

- DEKABAN (1958) rapporte le cas d'un enfant holoprosencéphale né de mère diabétique (diabète très instable avec manifestations cliniques d'accès multiples d'hypoglycémie).

Avant que le diabète ne se révèle, cette femme a donné naissance à quatre enfants normaux.

- BISHOP et CONNOLLI (1964) décrivent un cas où la chromatographie des acides aminés urinaires révèle une amino-acidurie modérée mais comportant un pic de proline, l'hydroxyproline étant moins élevée.

Les auteurs comparent cette constatation à l'association de l'hydroxyprolinémie avec retard mental. Ils admettent cependant que cette anomalie peut ne pas être liée au syndrome mais représente un facteur associé.

- MORETTI constate cette malformation chez deux frères, seuls enfants de parents non consanguins, apparemment normaux, et dépourvus d'antécédents familiaux. Le caryotype des parents était normal mais celui des enfants n'a pas été pratiqué.

- Le même auteur cite un cas d'holoprosencéphalie chez un enfant né d'une grossesse gémellaire bichoriale, l'autre jumeau était indemne de toute anomalie.

- De même, le spécimen numéro 4 de YAKOVLEV avait un jumeau normal et bien portant.

- De MYER et ZEMAN rapportent deux cas d'holoprosencéphalie chez deux soeurs. La première n'avait pas eu de caryotype mais ne présentait pas de malformations extracéphaliques associées. Celui de la seconde était normal. Deux autres enfants nés des mêmes parents étaient sains. Il n'y avait pas eu de maladies infectieuses au cours de ces deux grossesses ni d'absorption de médicaments ou de substances toxiques.

- Les mêmes auteurs décrivent un autre enfant, affecté de la même malformation dont la mère, au cours d'un premier

mariage, a donné naissance à trois enfants : les deux premiers sont normaux, le troisième est mort à l'âge de 1 mois d'un myéloméningocoele. Un deuxième mariage lui permet de mettre au monde cinq enfants normaux. Le sixième présente une holoprosencéphalie.

- LANDAU BARRY et KOCH décrivent un cas d'holoprosencéphalie dont le caryotype est normal. Un cousin germain du côté paternel est mort peu après sa naissance d'anencéphalie.

Parfois on mentionne l'utilisation en cours de grossesse de diverses thérapeutiques telles que les tranquillisants ou les progestatifs (comme dans notre deuxième observation).

Le rôle d'une plante toxique, le vératrum californicum, a été évoqué chez l'agneau mais on n'a jamais pu le prouver de façon certaine expérimentalement.

De ces constatations diverses, il ressort qu'un facteur étiologique peut être retenu de façon certaine : la trisomie 13-15, encore qu'elle puisse se manifester sans holoprosencéphalie.

L'existence de cas familiaux laisse supposer qu'il peut exister également des "facteurs héréditaires". Le caryotype fut pratiqué dans quelques observations seulement. Il s'est alors toujours révélé normal.

Enfin, le rôle du diabète, de la syphilis et de la toxoplasmose paraît devoir être éliminé comme responsable de la malformation en raison des anomalies spécifiques et bien connues que ces maladies déterminent habituellement.

En fait, on ignore tout de la cause.

Des hypothèses physio-pathologiques sont énoncées par DUHAMEL (Morphogénèse pathologique (1966)).

Selon cet auteur, "l'arhinencéphalie correspond à une atrophie du télencéphale, qui entraîne le rapprochement des placodes olfactives. Le défaut de développement de celles-ci a pour résultat une agénésie, ou une hypoplasie des fibres olfactives qui n'arrivent pas au cerveau, et qui n'induisent donc pas à son niveau la différenciation des bulbes et des tractus olfactifs.

L'agénésie du cerveau (c'est-à-dire l'arhinencéphalie proprement dite) est donc secondaire à l'agénésie des structures épiblastiques nasales".

HABITUS MORPHOLOGIQUE DE L' HOLOPROSENCEPHALIE

Il est maintenant bien connu et comporte des anomalies du crâne et de la face si caractéristiques que le diagnostic doit s'imposer dès le premier examen pour qui est averti.

1°) Le crâne

La microcéphalie est constante; exceptionnellement le périmètre cranien est augmenté (comme dans notre cas numéro 2 où le périmètre cranien à 10 jours, était de 40 cms, et dans le cas de SHAPIRO et ELKIN où le périmètre cranien, à trois mois, était de 43 cms et où il existait une distension des sutures).

La trigonocéphalie est souvent présente.

2°) La face

- Il existe toujours une absence d'os nasal et de septum. Le nez est aplati et l'orifice narinaire unique.
- Une fissure labiale médiane plus ou moins large avec absence de philtrum est constante.
- Une fissure palatine lui est souvent associée.
- Un hypotélorisme important est toujours noté. Les sourcils tendent à se rejoindre au niveau de la racine de nez.
- La microphthalmie est souvent présente et de degré variable.
- On mentionne souvent aussi des colobomes iriens uni ou bi-latéraux et une obliquité mongoloïde des fentes palpébrales.

Nous avons déjà dit que les anomalies somatiques et viscérales n'existent que lorsque l'holoprosencéphalie accompagne la trisomie 13-15. En fait, même lorsque le caryotype est normal, on observe assez souvent une ectopie testiculaire.

Le comportement neurologique de ces enfants est toujours anormal.

Il a été étudié avec beaucoup d'attention par de MYER et ZEMAN. Nos propres observations confirment leur description.

Le réflexe de succion est souvent faible, nécessitant alors une alimentation par gavage. Dans nos deux cas, il en fut ainsi. Parfois, cependant, exceptionnellement il est vrai, l'alimentation ne pose pas de problèmes.

Les réflexes archaïques sont souvent abolis (Moro, standing, grasping, points cardinaux). Parfois au contraire, le réflexe de Moro est exagéré. Le réflexe de marche semble n'avoir jamais été recherché. Le réflexe tonique du cou est inexistant.

Par contre, ces enfants peuvent bouger leur quatre extrémités (mouvements d'extension, de flexion, soit ensemble, soit en opposition), mais même à cinq mois ne peuvent se retourner.

Ils peuvent mobiliser leur tête à droite et à gauche, mais ne la tiennent jamais même après quatre mois. Ces mouvements de rotation semblent automatiques.

Les poings sont souvent fermés, mais ils peuvent étendre leurs doigts. Ils ne têtent jamais leur main, ne réagissent pas à un bruit violent (surdité ?) et ne présentent jamais la moindre ébauche de sourire.

La vision semble abolie : ils ne s'intéressent pas à un objet en mouvement, ne le suivent pas des yeux, ne tendent pas la main vers lui lorsqu'on le leur présente.

Les réflexes ostéo-tendineux sont généralement égaux et symétriques.

L'excitation plantaire entraîne en principe, et de façon monotone, un écartement des orteils en éventail et un réflexe de triple flexion. Chez l'enfant normal, au contraire, l'excitation plantaire entraîne, la première fois, un réflexe de triple flexion, mais lorsqu'on répète la stimulation, l'enfant se défend ou pleure.

La sensibilité thermique et douloureuse semble n'avoir jamais été étudiée.

Lorsqu'on parle de la courbe thermique, des oscillations journalières importantes variant de quatre à cinq degrés avec tendance à l'hypothermie sont toujours mentionnées. Notre premier cas en est un exemple frappant. Le second présentait une hypothermie constante variant entre 35°5 et 36°.

Ces oscillations thermiques se produisent en dehors de toute infection intercurrente, sans qu'aucune hypothèse pathologénique n'ait été avancée.

La fréquence avec laquelle sont notées des pneumopathies que l'autopsie révèle dues à des troubles de déglutition (débris alimentaires) laisse supposer qu'en dehors des gavages, ces enfants avalent très mal.

La croissance

Le retard staturo-pondéral s'accroît au fil des jours. Le poids de naissance est normal ou il s'agit de débiles à terme.

En dépit d'une alimentation correcte, le plus souvent par gavage, tous présentent une courbe de poids très défectueuse, que les épisodes de déshydratation déterminés par une diarrhée ou des vomissements ne suffisent pas à expliquer.

Tous les cas d'holoprosencéphalie publiés mentionnent un gros retard staturo-pondéral : à six mois, ces enfants pèsent entre trois et cinq kilogs.

Notre premier malade à six mois pesait 4,700kgs et mesurait 61cms.

Le second ne vécut qu'un mois, il prit 500 g. et 1 cm.

LES EXAMENS PARACLINIQUES

1°) - LES EXAMENS BIOLOGIQUES :

En général, ils sont normaux (numération formule, cytochimie urinaire, ionogramme, bilan phospho-calcique, chromatographie des acides aminés).

Ils peuvent montrer des variations banales et non spécifiques telles qu'une anémie hypochrome ou une infection urinaire. Dans notre premier cas, le ionogramme ne fut perturbé (acidose modérée, hypokaliémie) que lorsque se produisirent des épisodes de déshydratation déterminés le plus souvent par une infection entérale.

2°) - LA TRANSILLUMINATION :

Elle objective parfois une transparence du cerveau. Celle-ci s'observe lorsqu'il existe une grosse poche kystique (vésicule dorsale).

3°) - LES DERMATOGLYPHES

Bien qu'une étude détaillée des dermatoglyphes n'ait jamais été pratiquée, on mentionne très souvent dans la

littérature l'existence de plis palmaires transverses uni ou bilatéraux.

Le Docteur NIVELON pense que les dermatoglyphes des mains de notre premier cas pourraient être compatibles avec la trisomie 13-15.

Les dermatoglyphes des soles plantaires sont au contraire atypiques.

4°) - LE CARYOTYPE :

Nous ne reviendrons pas sur les constatations observées dans l'étude du caryotype. Nous redirons toutefois que lorsqu'on est en présence d'un enfant polymalformé et présentant les traits faciaux caractéristiques de l'holoprosencéphalie, l'on peut s'attendre à trouver une aberration chromosomique du type trisomie 13-15. Au contraire, lorsque les anomalies faciales sont isolées, le caryotype reviendra normal.

5°) - L'ELECTRO-ENCEPHALOGRAMME DANS L'HOLOPROSENCEPHALIE

Le tracé électro-encéphalographique est toujours intensément perturbé.

Les anomalies caractéristiques comprennent des pointes irrégulières, répétées et anarchiques entremêlées avec des ondes lentes. Les tracés de pkus haute amplitude sont enregistrés dans les régions fronto-temporales. L'amplitude diminue dans les régions occipitales situées au-dessous de l'énorme vésicule dorsale où les tracés peuvent même devenir isoélectriques.

L'enregistrement n'est pas modifié par la prise régulière de barbituriques. Ceux-ci n'ont du reste, aucune action sur les crises convulsives qui continuent à se produire sous traitement, avec la même fréquence.

La stimulation lumineuse intermittente est sans effet.

6°) - LES ETUDES RADIOLOGIQUES :

Les radios simples de face en différentes incidences et de profil confirment la microcéphalie et permettent de mesurer de façon précise le degré d'hypotélorisme.

Elles objectivent l'absence ou l'hypoplasie très prononcée de l'ethmoïde, du vomer, des os nasaux, du septum nasal et parfois du palais primaire.

Exceptionnellement, au lieu de la microcéphalie habituelle, on se trouve en présence d'une macrocéphalie. Ce fait s'observe lorsque la vésicule dorsale contient une quantité importante de liquide céphalo-rachidien.

Dans le cas de WISEN, de MYER et CAMPBELL, il a été pratiqué une pneumo-encéphalographie par ponction directe de la fontanelle, évacuation de 40 cc de liquide céphalo-rachidien et injection d'air. Cet examen souligne l'absence de la faux du cerveau (l'air circule en effet librement d'un hémisphère à l'autre) mais la bulle gazeuse est arrêtée, en arrière, par la tente du cervelet lorsqu'on place l'enfant tête basse.

L'artériographie pratiquée par les mêmes auteurs met en évidence des faits intéressants : elle ne montre pas d'artère cérébrale antérieure, mais un groupe de branches qui s'élève latéralement pour se rendre dans des régions qui, du point de vue cyto-architectural, sont normalement vascularisées par l'artère cérébrale moyenne, mais qui occupent ici un siège antéro-latéral.

Ceci peut s'expliquer par l'absence de pôles frontaux révélée par l'étude microscopique du cerveau.

A l'autopsie, les pièces anatomiques montrent quelques filets vasculaires au niveau de l'infundibulum et de la lame terminale, mais on ne trouve aucune branche anastomotique visible macroscopiquement sur la ligne médiane entre les branches de la carotide droite et de la carotide gauche.

Pour cette raison, les auteurs cités concluent qu'il n'existe pas de branches homologues de la cérébrale antérieure; tous les vaisseaux cérébraux vus sur l'artériographie sont interprétés comme étant des branches des artères cérébrales moyennes, malgré leur topographie antérieure ou antéro-latérale.

Sur l'artériographie de profil, les vaisseaux sont strictement limités à la vascularisation du tissu cérébral qu'ils délimitent nettement. On ne peut pas identifier d'artère cérébrale postérieure bien que l'autopsie l'ait révélée présente.

L'artère cérébelleuse postéro-inférieure est bien opacifiée.

Sur le temps veineux, de profil, les veines cérébrales internes qui normalement longent le toit du troisième

ventricule, ont, dans ce cas, un long trajet au travers du toit arrondi de la vésicule dorsale, du ventricule commun (premier et deuxième ventricule) et du troisième ventricule.

Le sinus droit n'est pas opacifié sur le phlébogramme. Sur la pièce d'autopsie, il est représenté par le point où le produit de contraste ne peut être vu plus longtemps dans les veines cérébrales internes et où il se rend aux confluent veineux.

7°)- ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE L'HOLOPROSENCEPHALIE

Notre travail, rappelons-le, n'est pas un travail de neuropathologie.

Notre but a été de contrôler anatomiquement le bien fondé du diagnostic d'holoprosencéphalie, et à cette occasion seulement de rappeler brièvement les aspects morphologiques essentiels de cette dernière, tels que nous avons pu les comprendre, surtout d'après les travaux de YAKOVLEV et de DE MYER et ZEMAN, auxquels nous faisons de larges emprunts.

Dans nos deux cas, en effet, comme dans l'ensemble des observations publiées dans la littérature, les traits les plus frappants à l'examen macroscopique sont représentés par la non évagination des bourgeons olfactifs, et l'absence de clivage du télencéphale en hémisphères symétriques.

L'espace supra-tentorial, derrière l'holotélencéphale est occupé par une vésicule dorsale énorme, remplie de liquide, considérée comme le toit évagine du ventricule prosencéphalique.

Du fait de l'absence de scissure interhémisphérique, la faux du cerveau est bien entendu absente (une ébauche est parfois présente, en arrière, au-dessus du cervelet).

- Le bulbe olfactif, les bandelettes olfactives, les racines olfactives interne et externe, les bandelettes diagonales et la région périamygdalienne sont à l'état rudimentaire selon DE MYER et ZEMAN.

- Les hippocampes et les aires prépyriformes sont présents (bien que les hippocampes restent en position dorsale).

- Le lobe limbique de Broca est reconnaissable dans sa position ordinaire et DE MYER souligne le fait que le terme d'arhinencéphalie ne signifie pas absence de lobe limbique et d'hippocampe.

- Le fornix est reconnaissable et peut être suivi jusqu'à une région hypothalamique que l'on peut considérer comme noyau mamillaire.

- Les faisceaux mamillo-thalamiques peuvent être présents.

- Le corps calleux est "évoqué" parfois par quelques fibres qui traversent la ligne médiane de l'holotélencéphale.

- La commissure blanche antérieure est petite et le septum pellucidum absent.

- Les corps striés sont rudimentaires.

- Les thalami ne sont pas séparés et l'aqueduc s'ouvre directement dans le ventricule commun ; ce fait était particulièrement net sur nos cas.

- Les tubercules quadrijumeaux antérieurs et postérieurs sont mal différenciés l'un de l'autre.

- Les faisceaux pyramidaux sont complètement absents malgré la présence d'un cortex giganto-pyramidal.

- Le pied du pédoncule et les pyramides bulbaires sont également absents avec un aspect atrophique du pied bien visible sur nos deux cas.

- Le cervelet, la moëlle quoique hypoplasiques ont une architecture normale.

Dans nos deux cas, nous avons cependant relaté un aspect "pseudo-hypertrophique" du noyau dentelé et de l'olive bulbaire d'un côté, contrastant avec une hypoplasie relative controlatérale de ces formations.

Tous les nerfs craniens, à l'exception du nerf olfactif, sont habituellement présents et leurs noyaux sont plus ou moins normalement développés.

YAKOVLEV (1959) a entrepris une étude extrêmement détaillée de la cytoarchitecture de ces cerveaux d'après dix spécimens anatomiques personnels : il en donne un diagramme récapitulatif qu'il compare avec la cytoarchitecture des hémisphères cérébraux normaux.

Il n'entre évidemment pas dans notre intention de reprendre la question dans son détail, car cet aspect du problème dépasse l'esprit de notre travail, et, du reste, nous n'avons pas étudié nos pièces dans cette optique précise.

Soulignons simplement avec YAKOVLEV le fait que, devant cette malformation macroscopiquement très caractéristique,

l'observateur non averti pourrait considérer l'holosphère antérieure comme le représentant des lobes frontaux non divisés d'un cerveau où manqueraient les lobes pariétaux, occipitaux et temporaux; en fait, la plupart des structures cytoarchitectoniques y sont retrouvées : ce qui paraît manquer toujours et totalement, sur le plan architectonique, ce ne sont pas les structures occipitales, pariétales et temporales, mais précisément les aires granuleuses préfrontales.

---ooo0ooo---

C O N C L U S I O N S

---ooOoo---

Nous avons tenté d'établir une description de l'holoprosencéphalie, malformation très rare, peu connue en France, à propos de deux cas observés dans le Service du Docteur BETHENOD.

Nous avons décrit l'aspect morphologique caractéristique de ce type de monstres qui permet d'affirmer le diagnostic.

Celui-ci, du reste, est confirmé par le comportement neurologique très spécial et les examens paracliniques.

Lorsque le diagnostic est établi, il contre-indique la correction de la fissure labiale en raison de pronostic toujours fatal au cours de la première année.

Nous insistons sur l'intérêt du diagnostic différentiel avec le "bec de lièvre" banal qui ne comporte jamais, lorsqu'il est isolé, une absence de philtrum.

Nous concluons cette étude en constatant simplement que l'absence de clivage de l'holosphère est probablement responsable des malformations faciales (ou qu'elle va de pair avec elles ?), que cette anomalie a dû se produire au tout début de la grossesse, aux environs de la cinquième semaine (moment où normalement se produit le clivage du prosencéphale), mais que, pour le moment, nous ignorons quelle est la cause déterminante de cet arrêt du développement du cerveau à un stade aussi primitif.

Le Président de la Thèse :

Professeur LARBRE

VU, le Doyen,

J.F. CIER

VU et permis d'imprimer
LYON, le 30 MAI 1968

Le Recteur, Président
du Conseil de L'Université,

P. LOUIS

B I B L I O G R A P H I E

---ooOoo---

ALAJOUANINE Th. - Physiologie et Pathologie du rhinencéphale.
Volume II -(1961)

BELL W. and ALLEN M. Van - Agenesis of the corpus callosum with
associated facial anomalies. - Neurology 9 : 694-698 (1959).

BIEMOND A. - Über einen fall von kernaplasie (moebius), kombini-
ert mit arhinencephalie. - Acta psychiat. scand. 11 : 48-62 (1936).

BINNS W.; ANDERSON W. and SULLIVAN D. - Further observations on
a congenital cyclopian-type malformations in lambs. - J. Amer.
vet. med. Ass. 137/9 : 515-521 (1960).

BISHOP K., CONNOLLY J.M., CARTER C.H. and CARPENTIER D.G. -
Holoprosenchphaly - J.of.ped. - Sept. 1964, 65, n° 3, 406-414.

BRUCKER, HOYT, TRUSLER - Severe cleft lip with arhinencephaly -
Surgery 32 : 527 - 537 - Nov. 1963.

COETSIER H. - Arhinencephalie - Arch. Franç. Ped., Av. 1966
23, n° 4, 498.

CURRARINO G. and SILVERMAN F. : orbital hypotelorism, arhinen-
cephaly and trigonocephaly. Radiology 74 : 206-217 (1960).

DAVIDOFF L. and DYKE C. : Agenesis of the corpus callosum - Its
diagnosis by encephalography - Amer. J. Roentgenol - 32 : 1-10
(1934).

DEKABAN A. : Arhinencephaly un an infant born to a diabetic
mother. - J. Neuropath. Exp. Neurol. 18 = 620-626 (1959)

DEMYER W. and ZEMAN W. - Alobar holoprosencephaly (Arhinencephaly)
with median clift lip and palate : clinical, Electroencephalogra-
phic and nosologic considerations - Confinia necriol, 1963, 23,
n° 1, 1-36.

DEMYER W. and ZEMAN W. - Familial alobar holoprosencephaly
(arhinencephaly) with median cleft lip and palate - Report of
the patient with 46 chromosomes. - Neurology, nov.1963,13,n°11,
913-918.

DEMYER W. - A 46 Chromosome Ceboccephaly, with remarks on the relation of 13-15 Trisomy to holoprosencephaly (arhinencephaly) Ann. Paediat. 203 : 169-177 (1964)

DEMYER W., ZEMAN W. and PALMER C.G. : The face predicts the brain Diagnostic, significance of median facial anomalies for holoprosencephaly (arhinencephaly) pediatries, aout 1964, 34, n°2, 256-263.

DEMYER W. and WHITE P.T. - Eeg in holoprosencephaly (arhinencephaly) arch. of neurol., nov. 1964, 11, n° 5, 507-520.

DUHAMEL - Morphogenèse pathologique - (1966)

FLEMING G. and NORMAN R. - Arhinencephaly with incomplete separation of the cerebral hemispheres - J.Ment. Sci. 88 : 341-343 (1942)

FOERSTER O. - Ein fall von agenesie des corpus callosum verbunden mit einem diverticulum paraphysarium des ventriculus tertius. Z. Ges.Neurol. Pschychiat. 164 : 380-391 (1938-39)

FOURNIER A.M. - L'holoprosencephalie (à propos d'un cas de ventricule unique) Marseille Méd., 1966, 103, n° 12 - 981-983

GASTAUT H. et DE WULF - Etude de deux cas d'une dysgénésie cérébrale exceptionnelle : "La synraphie des fissures cérébrales", et des anomalies anatomiques et cliniques qu'elle entraine. Rev. Neurol. 79 : 591-601 (1947)

GAUTHIER G. - La dysplasie olfacto-génitale - Acta neurovetativa P. 345-394 (1960)

HESCHL E. - Über einem fall von arhinencephalie mit störung der Wärmeregelung. - Z.Kinderheilk - 56 : 140-142 (1934)

KAKULAS B.A. and ROSMAN N.P. - 13-15 Trisomy in eight cases of arhinencephaly - The Lancet - Octobre 9, 1965

KUHLENBECK H. and GLOBUS J.H. - Arhinencephaly with extreme eversion of end brain, an anatomical study. - Arch. Neurol. and Psychiat. 36 : 58, 1936

KURLANDER G.J., DEMYER W., CAMPBELL J.A. and TAYBI H. - Radiology of holoprosencephaly (arhinencephaly) - Acta Radiol. 1966, 5, 25-40

LANDAU J.W., BARRY J.M. and KOCH R. - Arhinencephaly - J.of Ped. Juin 1963, 62, n° 6, 895-900

LAZORTHES G. - Le système nerveux central, 1967.

LICHTENSTEIN B. and MALONEY J. - Malformation of the forebrain with comments on the so-called dorsal cyst, the corpus callosum and the hippocampal structures. - J. Neuropath. Exp. Neurol. 13 : 117-128 (1954).

LISON M.P., ARMBRUST-FIGUEIREDO J. et MEGA D. - Arhinencéphalie : considérations à propos d'un cas diagnostic pendant la vie. - Acta neurol. Psychiat. Belg. - Janv. 1967, 67, n° 1, 25-36.

MARBURG O. and METTLER F. : The nuclei of the cranial nerves in a human case of cyclopia and arhinia. - J. Neuropath. Exp. Neuro. 2 : 54-83 (1943).

MILLER J.Q., PICARD E.H., ALKAN M.K., WARNER S. and GERALD P.S. A specific congenital brain defect in 13-15 Trisomy - New England J. Méd. Janv. 1963, 268, n° 3, 120-124.

MIRSALIS I. - Ein neuer fall von arhinencephalie. - Anat. Anz. 67 : 353-360 (1929).

MORETTI M., FAIENZA C. - Su quattro casi di arinencefalia il lattente, Giugno 1964.

MORSIER G. de - Etudes sur les dysraphies cranio-encephaliques. I. Agénésie des lobes olfactifs (télencephaloschizis latéral) et des commissures calleuse et antérieure (télencephaloschizis median). La dysplasie olfacto-génitale. - Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 74 : 309-361 (1955).

MUSBERG W. and VORIS H. - An unusual congenital anomaly of the brain. Agenesis of the corpus callosum, absence of the septum pellucidum and fusion of the cerebral hemispheres. J. Neuropath. Exp. Neurol. 13 : 369-377 (1954).

NATHAN P. and SMITH M. - Normal mentality associated with a maldeveloped "rhinencephalon". - J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 13 : 191-197 (1950).

OLDBERG S. - Ein beitrag zur frage der arhinencephalie. Uppsala Läkforen förh 38 : 1-14 (1932).

OSTERTAG B. - Handbuch der speziellen pathologischen anatomie und histologie, XIII/4 (Springer, Berlin; 1956).

PANARA B. - Contributo alla conoscenza delle malformazioni congenite. Un caso di arhinencephalia unilateralis. - Archiv. Italiano di Ped. E Puer. - Vol. XII, VI, P. 436 (1963).

RAMAIN G. - Contribution à l'étude de la séméiologie olfactive Thèse Paris 1957.

ROTHSCHILD P. - Arhinencephalia completa. Beitr. Path. Anat. 73 : 65-79 (1925).

SAINT-HILAIRE G. † Histoire générale et particulière des anomalies de l'organisation - Paris Baillière 1836 - Vol.2,7.

SCHWALBE JOSEPHY - Cyclopie und arhinencephalie - Die morphologie der mibbildungen des menschen und der tiere 3 Teil, Abt I, Kap 5.

SHAPIRO L.R. and ELKIN E.M. † Holoprosencephaly, arhinencephaly A case with no biochemical abnormalities. The journal of Pediatrics. Vol. 68 n° 5 - Mai 1966 814-816.

SHYROCK H. and KNIGHTON R. - Arhinencephaly with associated agenesis of the corpus collosum and other anomalies. - Bull. Los Angeles Neurol. Soc. 5 : 192-201 (1940)

STEWART R. - Arhinencephaly - J. Neurol. Pschychiat. 2 : 303-312 (1939)

THELLENT Robert - Rapports génitiaux olfactifs - Thèse Paris 1955

TUCHMANN-DUPLESSIS - Embryologie (1965)

WISEN M., DE MYER and CAMPBELL R. - Unique Angiographic and ventriculographic pattern of alobar holoprosencephaly (Arhinencephaly) - Radiology - Mai 1965 - 84, n° 5, 945-949

YAKOVLEV P. - Pathoarchitectonic studies of cerebral malformations III - Arhinencephalie - (Holotelencephalies) - J. Neuro-Path. and Exper. Neurol. - 18 : 22-55, 1959

